Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Dichgans

# Vergleichende Untersuchung von Veränderungen im Liquor cerebrospinalis und evozierten Potentialen bei klinisch unterschiedlichen Stadien der Multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ANNETTE GOHL
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0127

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Dichgans

# Vergleichende Untersuchung von Veränderungen im Liquor cerebrospinalis und evozierten Potentialen bei klinisch unterschiedlichen Stadien der Multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ANNETTE GOHL
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Dichgans
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Peiffer

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis Seite


1. Einleitung 1
2. Patienten, Materialien, Methoden 4
2.1. Patienten 4
2.1.1. Einteilung nach Mc Alpine (1961) und nach Mc Donald und Halliday (1977) 4
2.1.1.1. Klassifikation nach Mc Alpine (1961) 5
2.1.1.2. Klassifikation nach Mc Donald und Halliday (1977) 6
2.2. Materialien und Methoden 7
2.2.1. IgG Index 7
2.2.1.1. Methode und Geräte 7
2.2.2. Isoelektrische Fokussierung (IEF) 8
2.2.2.1. Probenvorbereitung 8
2.2.2.2. Geräte und Durchführung 9
2.2.2.3. Reagentien 9
2.2.2.4. Silberfärbung 10
2.2.2.5. Auswertung der Gele 11
2.2.3. Liquorzellbilder 11
2.2.4. Evozierte Potentiale 11
2.2.4.1. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) 11
2.2.4.2. Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHPs) 12
2.2.4.3. Visuell evozierte Potentiale (VEPs) 13
2.3. Statistische Methoden 14
3. Resultate 15
3.1.1. Klassifikation nach Mc Donald und Halliday (n=92) 15
3.1.2. Klassifikation nach Mc Alpine (n=77) 17
3.2. Vergleich der Parameter oligoklonale Banden, erhöhter IgG Index und Gesamt EPs in den verschiedenen Stadien der Klassifikationen nach Mc Donald und Halliday bzw. nach Mc Alpine 18

3.3. Zusammenhang zwischen Zellbild und dem Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten IgG Indexes (n=85) 18
3.4. Verhältnis der Zahl oligoklonaler Banden zur Höhe des IgG Indexes (n=91) 19
3.5. Abhängigkeit der Bandenzahl und der Höhe des IgG Indexes von der Erkrankungsdauer (n=82) 19
3.6.1. Spinale Form der multiplen Sklerose 20
3.6.2. Klinisch und elektrophysiologisch nachgewiesene rein spinale Form der MS 20
3.6.3. Vergleich der Diagnostikhilfen der IEF und der EPs beim Gesamtkollektiv der MS Patienten, den Patienten mit klinisch rein spinaler Symptomatik und den Patienten mit klinisch und elektrophysiologisch nachgewiesener rein spinaler Verlaufsform einer MS 21
4. Patienten der Kontrollgruppe 22
4.1. Vergleich des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und eines Schrankendefektes in der Kontrollgruppe (n=54) 23
5. Patienten der Vergleichsgruppe (n=69) 24
5.1. Vergleich des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und eines Schrankendefektes in der Vergleichsgruppe (n=69) 25
5.2. Vergleich von oligoklonalen Banden und erhöhtem IgG Index zwischen den Patienten mit MS, den Patienten der Kontrollgruppe und den Patienten der Vergleichsgruppe 27
5.3. Sensitivität und Spezifität des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und pathologischer evozierter Potentiale bezogen auf die klinisch diagnostische Sicherheit 27

5.4. Aussagen über den prädiktiven Wert der Untersuchungsparameter oligoklonale Banden und erhöhter IgG Index 28
Tabellen 29
Abbildungen 42
6. Diskussion 47
6.1. oligoklonale Banden 47
6.2. erhöhter IgG Index 50
6.2.1. erhöhter IgG Index als Folge eines Schrankendefektes 52
6.2.2. Verhältnis von oligoklonalen Banden und erhöhtem IgG Index zum Liquorzellbild 53
6.3. Evozierte Potentiale 54
6.4. Vergleich der Untersuchung mit evozierten Potentialen und der IEF des Liquors 56
6.5. Kritische Zusammenfassung der Diagnostik einer multiplen Sklerose 58
7. Zusammenfassung 60
8. Literaturverzeichnis 62

## 1. Einleitung

"Die multiple Sklerose ist eine relativ häufige Erkrankung des zentralen Nervensystems. Charakteristisch sind, was die Pathologie anbelangt, fokale Myelinzerstörungen unter Erhaltung der Axone und klinisch ein Verlauf mit Schüben und Remissionen, der bei der Mehrheit der Patienten letztlich zu einer ständig sich entwickelnden Behinderung führt. Die Ursache der Erkrankung ist nicht bekannt, jedoch scheinen sowohl umweltbedingte wie auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen, wobei erstere wahrscheinlich infektiös - möglicherweise viraler Natur - sind, und letztere wahrscheinlich von der Kontrolle des Immunsystems abhängen" (Mc Donald, 1982).

Die immunologisch auffälligste Störung bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) ist die Synthese von Immunglobulin G (IgG) innerhalb des zentralen Nervensystems und seiner Hüllen (Walsh und Tourtellotte, 1983). Diesen Verdacht auf eine mögliche intrathekale IgG Synthese hatten bereits 1950 Kabat et al. geäußert. Der Nachweis einer eigenständigen intrathekalen Synthese von IgG gelang Frick und Scheid-Seydel 1958 mithilfe von radioaktiv markiertem IgG. Diesen Untersuchungen zufolge gelangt das IgG beim Gesunden ausschließlich aus dem Serum in den Liquorraum, während bei Entzündungen des zentralen Nervensystems (ZNS) bis zu 90% der gesamten IgG Menge intrathekal synthetisiert werden. Ebenfalls 1958 stellten diese beiden Autoren mithilfe von radioaktiv markiertem Albumin fest, daß Albumin in Abhängigkeit vom Zustand der Blut-Hirnschranke ausschließlich aus dem Serum in den Liquorraum gelangt.

Eine Formel, mit der sich der Nachweis einer autochthonen IgG Produktion führen ließ, hatte Tourtellotte 1970 mit dem IgG Quotienten aufgestellt. Von ihm und einer Vielzahl weiterer Autoren wurde eine gute Korrelation zwischen einer erhöhten intrathekalen IgG Synthese und MS festgestellt (Olsson und Link 1973, Tourtellotte und Ma 1978, Mandler et al. 1982, Perkin et al. 1983). Zusätzlich den Zustand der Blut-Hirnschranke berücksichtigten Delpech und Lichtblau (1972) dann damit, daß sie in ihre Formel für den IgG Index den Quotienten aus Liquor-Albumin/Serum-Albumin einsetzten.

Die Einführung der Elektrophorese in die Liquordiagnostik bot neue Möglichkeiten zur Differenzierung der verschiedenen Liquorproteine und

damit auch der Immunglobuline. So stellte sich intrathekal synthetisiertes, klonal restringiertes IgG bei der Elektrophorese als oligoklonale Banden dar (Laterre et al. 1970, Link und Müller 1971, Link 1972, Eickhoff et al. 1979). Neuere Untersuchungen von Salier et al. (1981) zeigten, daß vorallem die G1m-(1) Allotype des IgG in diesen Banden dargestellt wurde.
Laterre et al. (1970) konnten bei 87% von Patienten mit sicherer MS bei der Agar-Gelelektrophorese oligoklonale Banden darstellen, Link und Müller (1971) bei 94%. Mithilfe der isoelektrischen Fokussierung (IEF), einer Untersuchung, die Proteine genau definiert nach deren isoelektrischem Punkt auftrennt (Einzelheiten s. Materialien und Methoden), gelang Delmotte und Gonsette (1977) bei 91% von Patienten mit MS der Nachweis oligoklonaler Banden, Thompson et al. (1979) erzielten ähnliche Ergebnisse.
Eine Korrelation zwischen dem Auftreten der oligoklonalen Banden und klinischen Stadien einer MS konnte von keinem Untersucher nachgewiesen werden (Delmotte und Gonsette 1977, Christensen et al. 1978, Livrea et al. 1981). Laterre et al. (1970) und Johnson et al. (1977) hatten oligoklonale Banden auch bei anderen Erkrankungen beschrieben, so bei subakuter sklerosierender Panenzephalitis (SSPE), Neurosyphilis, Rubeolen-Panenzephalitis und verschiedenen Formen von Meningitiden.

Für die Diagnose und die Differentialdiagnose nicht nur der MS und anderer Entmarkungskrankheiten ist die Ableitung evozierter Potentiale (EPs) zu einem unentbehrlichen Werkzeug geworden (Dichgans, 1982). Das pathologisch-anatomische Hauptmerkmal einer Läsion einer primär demyelinisierenden Erkrankung ist die von Charcot (1868, 1877) erstmals bei einer MS beschriebene Destruktion der Myelinscheide unter Erhaltung des Axons (Adams, 1983). Aufgrund dieser fokalen Demyelinisierung kommt es entweder zu einer Blockierung oder zu einer Verzögerung der Erregungsleitung. Letztere kann sowohl durch eine Verlängerung der internodalen Überleitungszeit, wie den Übergang von saltatorischer zu kontinuierlicher Impulsleitung, sowie durch eine Kombination beider Phänomene bedingt sein (Bostock und Sears 1976, Rasminski 1978, Sears 1979). Im Gegensatz zu diesen an einzelnen Axonen gewonnenen grundsätzlichen Erkenntnissen, sind bei der Ableitung evozierter Potentiale Änderungen der gesamten Faserpopulation eines Sinnessystems bedeutsam, jedoch ist auch hier vermutlich die Latenzzunahme vorwiegend durch die

verlangsamte Leitunggeschwindigkeit in den demyelinisierten Axonen bedingt (Stöhr, 1982), wo die Latenz des kortikalen Antwortpotentials, die je nachdem, welcher Nerv stimuliert wurde, zwischen 20 und 120 ms liegt, durch die Passage einer einzelnen Plaque eine Verzögerung von bis zu 20 ms erfahren kann (Bostock und Sears, 1978).
Unter Anwendung dieser Untersuchungstechniken konnten verschiedene Autoren gute Korrelationen zur klinischen Diagnose einer MS feststellen. So fanden Mc Donald und Halliday (1977) bei 71% der Patienten mit einer MS pathologische visuell evozierte Potentiale (VEPs). Trojaborg und Petersen (1979) fanden bei 96% der Patienten mit sicherer und bei 58% mit wahrscheinlicher MS pathologische VEPs; somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) waren in der gleichen Untersuchung in 86 bzw. in 83% der Fälle pathologisch.

Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene Diagnosehilfen, wie den Nachweis oligoklonaler Banden in der IEF des Liquors, eines erhöhten IgG-Indexes und pathologischer EPs an ein und demselben Patientenkollektiv zu vergleichen und ihre Anwendbarkeit für die Diagnose in den verschiedenen klinischen Stadien bzw. den Ausschluß einer MS zu überprüfen.

## 2. Patienten, Materialien, Methoden

### 2.1. Patienten

Von 215 Patienten, die sich von Juli 1982 bis Oktober 1983 in der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen einer Lumbalpunktion unterzogen hatten, wurden die Liquoruntersuchungen, insbesondere die Ergebnisse der isoelektrischen Fokussierung (IEF) und die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung mittels evozierter Potentiale (EPs) im Zusammenhang mit der Klinik anhand der Krankenblätter ausgewertet. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand klinischer Kriterien in drei Hauptkollektive:

1. Patienten mit multipler Sklerose (MS)
2. Kontrollgruppe
3. Vergleichsgruppe

Die Einteilung in Gruppe 1 erfolgte nach den Klassifikationen von Mc Alpine (1961) und von Mc Donald und Halliday (1977). Gruppe 2 umfasste Patienten, bei denen nach Art ihrer Erkrankung eine Beteiligung des Immunsystems nicht zu erwarten war, während in Gruppe 3 diejenigen Patienten eingestuft wurden, bei denen der Verdacht auf eine Infektion bzw. Entzündung des zentralen Nervensystems (ZNS), auf Tumorbildung oder auf Metastasen im Bereich des ZNS bestand (Einzelheiten s. Resultate).

#### 2.1.1. Einteilung nach Mc Alpine (1961) und nach Mc Donald und Halliday (1977)

Nach den klinischen Kriterien von Mc Alpine und von Mc Donald und Halliday wurden die Patienten der MS Gruppe in verschiedene klinische Stadien eingeteilt. Zusammenfassend lassen sich die beiden Klassifikationen folgendermaßen darstellen:

2.1.1.1. Klassifikation nach Mc Alpine (1961)

I. Sichere MS

1. In der Anamnese eine akute Retrobulbärneuritis (RBN) oder Episoden von Parästhesien, Lähmungserscheinungen, Doppelbildern oder Gangunsicherheit über Jahre wiederauftretend bei guter Remissionstendenz mit gleichzeitigem Vorhandensein von Pyramidenbahnzeichen oder anderen Zeichen für multiple Läsionen im Bereich des ZNS entweder bei der Erstuntersuchung oder später.
2. Allmählich einsetzende Paraplegie mit später folgenden Schüben und Zeichen für Läsionen im Großhirn, Hirnstamm oder N. opticus.

II. Wahrscheinliche MS

1. Während der ersten Attacke klinische Evidenz für multiple Läsionsherde, gefolgt von einer guten Remission. Über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg keine neuen Symptome, dann jedoch inkonstant Pyramidenbahnzeichen und erneutes Auftreten der neurologischen Ausfälle der Erstmanifestation. Gelegentlich auch erst später Auftreten von Babinski'schem Zeichen, Nystagmus, Tremor oder temporaler Papillenabblassung.
2. In der Anamnese eine oder mehrere Attacken einer akuten RBN mit gleichzeitig oder später festgestellten Pyramidenbahnzeichen. Danach keine klinische Evidenz für einen neuen Schub.

III. Mögliche MS

1. Wie unter II.1., aber nur diskrete Symptome oder unvollständige Dokumentation.
2. In der Anamnese progressive Paraplegie ohne Zeichen für Remissionen oder Schübe, wobei durch Myelographie und weitere Untersuchungen andere Ursachen ausgeschlossen werden müssen.

2.1.1.2. Klassifikation nach Mc Donald und Halliday (1977)

Diese Autoren gehen davon aus, daß die Diagnose nur durch eine Obduktion bewiesen werden kann. Im Übrigen gehen sie wie auch Mc Alpine von der klinischen Evidenz aus.

I. Sichere MS:

Wiederkehrende Schübe und Remissionen in der Anamnese
und zwei oder mehr Läsionsherde vorallem in der weißen Substanz
und Beginn der Symptome im Alter zwischen zehn und fünfzig Jahren
und Dauer der Symptome ein Jahr oder länger
und Ausschluß anderer Ursachen.

II. Wahrscheinliche MS:

1. Eine MS verdächtige Episode mit zwei oder mehr Läsionsherden
   oder Verlauf mit Remissionen und Schüben bei nur einem Läsionsherd.
2. Progressive Paraplegie in der Anamnese
   und Zeichen für zwei Läsionsherde bei Ausschluß anderer Ursachen.

III. Mögliche MS:

Progressive Paraplegie mit einem Läsionsherd nach Ausschluß anderer Ursachen.

IV. Verdächtige MS:

Eine MS verdächtige Episode ohne bzw. mit einem Läsionsherd
oder rekurrende Neuritis N. optici mit einer zusätzlichen Episode, die den Sehnerven nicht betrifft, aber ohne Evidenz für Läsionsherde außerhalb des Auges.

Anmerkung: Von Mc Donald wurden bei dieser Klassifikation noch einige Begriffe genauer definiert:
Als Schub ist eine Periode von mindestens 24 Stunden anerkannt, in der eine Verschlechterung eines Symptoms oder einer Symptomengruppe eintritt, vorausgesetzt, daß während des Vormonates der Verlauf stationär war oder eine Verbesserung eintrat (Schumacher et al., 1965). Eine bilaterale Läsion im N. opticus ist nur als eine Läsion zu zählen.

Bei der Diagnose einer wahrscheinlichen MS sind Fälle, bei denen der Verdacht auf eine akute disseminierte Enzephalomyelitis oder eine Querschnittsmyelitis besteht, auszuschließen.
Bei der Diagnose einer verdächtigen MS ist eine wiederkehrende Neuritis N. optici ohne sonstige Zeichen auszuschließen.
Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit, und um den direkten Vergleich zu ermöglichen, wurden die Kategorien III und IV der Klassifikation nach Mc Donald zusammengefasst und werden weiterhin als Kategorie III angegeben.

## 2.2. Materialien und Methoden

### 2.2.1. IgG Index

Ein Anstieg des IgG im Liquor kann entweder Folge einer intrathekalen Synthese oder einer Störung der Blut-Hirnschranke sein, die den Übertritt von Serumproteinen in den Liquorraum ermöglicht (Tourtellotte, 1970).
Ein Quotient, der neben den Liquorkonzentrationen von IgG und Albumin auch deren Serumkonzentration und den Zustand der Blut- Hirnschranke miteinbezieht, ist der von Delpech und Lichtblau (1972) aufgestellte IgG Index.

#### 2.2.1.1. Methode und Geräte

Bei der kinetischen Nephelometrie wird mittels eines Laserstrahls die Geschwindigkeit der Streulichtzunahme gemessen, die bei vorgegebener Antikörperkonzentration und unbekanntem Protein (Antigen) bei einer Antigen-Antikörperreaktion erreicht wird (Träxler, 1979).
Im Labor der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen wurde dazu das Beckmann Immunochemistry System Auto ICS zur nephelometrischen Konzentrationsbestimmung von Liquor IgG und Albumin bzw. von Serum IgG und Albumin verwendet. Dieser Apparat besteht aus Nephelometer, Pipettor, Diluter (1:6 Verdünnung), Dispenser (600 µl) und einem Drucker für die ermittelten Ergebnisse.
Zur nephelometrischen Messung von IgG und Albumin in Liquor und Serum verdünnt der Apparat Serum IgG 1:216, Serum Albumin 1:1296, Liquor Albumin 1:36, während Liquor IgG unverdünnt verwendet wird.
Als Antikörper wurde ICS Anti-IgG (Anti Human IgG Goat Serum) bzw. ICS Anti-Albumin (Anti Human Albumin Goat Serum) von der Firma Beckmann

verwendet und zur Eichung ICS Calibrator Serum I (für die IgG Bestimmung) und ICS Calibrator Serum III (für die Albumin Bestimmung), ebenfalls von der Firma Beckmann, verwendet.
Um die Reaktion in Gang zu bringen, pipettiert das Gerät je 42 µl Antigen und Antikörper und mißt die Streulichtzunahme, die als Maß für die Konzentration des zu bestimmenden Stoffes genommen wird.
Der IgG Index errechnet sich anhand der erhaltenen Konzentrationen nach der von Delpech und Lichtblau (1972) aufgestellten Formel:

$$\text{IgG Index} = \frac{\text{Liquor IgG/Serum IgG}}{\text{Liquor Albumin/Serum Albumin}}$$

Dabei wurde ein Wert von >0.7 als pathologisch angesehen (Walsh et al., 1983).

### 2.2.2. Isoelektrische Fokussierung (IEF)

Bei der IEF werden Proteine entsprechend ihrem isoelektrischen Punkt (IP) in einem Gel mit stabilem pH Gradienten aufgetrennt, wobei jedes Protein einen IP besitzt, an dem es sich elektrisch neutral verhält. Nach Anlegen eines elektrischen Feldes bewegen sich die positiv geladenen Moleküle auf die Kathode in eine Zone mit ansteigendem pH Wert zu, während die negativ geladenen Moleküle der Anode zu in eine Zone mit abfallendem pH Wert wandern. Hat ein Molekül seinen IP erreicht, verliert es seine elektrophoretische Beweglichkeit und wird fokussiert. Der pH Gradient im Gel wird durch ein Gemisch von Trägerampholyten erreicht, dadurch können auch kleinste pH Differenzen von 0.01 - 0.02 pH Einheiten aufgetrennt werden (Siden und Kjellin, 1979).

#### 2.2.2.1. Probenvorbereitung

Von Patienten wurden Serumproben und mittels einer Lumbalpunktion Liquorproben entnommen. Nephelometrisch (s. unter 2.2.1.1.) wurde die IgG Konzentration in Liquor und Serum bestimmt und die Proben soweit mit Wasser verdünnt, daß die Konzentration von IgG im Liquor 40 ml/l und im Serum 50 ml/l betrug.

2.2.2.2. Geräte und Durchführung

Verwendet wurden für die IEF der Elektrofokussierer LKB Ultraphor 2217 und als Volt- bzw. Ampèremeter LKB Power Supply 2197. Für eine konstante Kühlung des Gerätes wurde LKB Multitemp 2209 verwendet. Das Fixierbad erfolgte im LKB Multiphor Staining Kit mithilfe eines Horizontalschüttlers (Minishaker, Adolf Kühne AG, Basel CH).
Als Gele wurden fertige Dünnschicht Polyacrylamid Gele (Ampholine PAG Plates) mit einem pH Spektrum von 3.5 - 9.5 verwendet, ihre Größe betrug 245 x 110 x 1 mm. Der Anodenpuffer bestand aus 1 molarer $H_3PO_4$, der Kathodenpuffer aus 1 molarer NaOH Lösung.
Das Fokussiergerät wurde mithilfe des Kühlgerätes auf eine Temperatur von 4° konstant gekühlt. Auf die mit Kerosin befeuchtete Glasplatte des Gerätes wurde das Gel blasenfrei aufgelegt, zwei Pufferstreifen (LKB 2117-203 Paper Elektrode Wicks) wurden mit Anoden- bzw. Kathodenpuffer befeuchtet (s.o.) und auf das Gel an Anode und Kathode aufgelegt. In die präformierten Stellen des Applikatorstreifens wurden je 10 µl Liquor und Serum der einzelnen Patienten nebeneinander in Position 6 der LKB Schablone (entsprechend einem pH Wert von 5.5 - 6.0) aufgetragen. Beim Schließen des Deckels erhielten die Platinelektroden über die Pufferstreifen Kontakt zum Gel.
Die Elektrophorese wurde bei konstanter Temperatur von 4° bei konstantem Strom mit 35 mA begonnen, bis nach 45 Minuten eine Spannung von 1080 Volt erreicht war. Unter diesen Bedingungen wurde dann weitere 2 Stunden elektrophoretisiert.

2.2.2.3. Reagentien

Fixier-, Wasch-, Entwickler- und Konservierungslösungen wurden wie auch die Versilberungslösungen gemäß den Anordnungen des Herstellers vorbereitet bzw. in den Mengenverhältnissen leicht abgeändert.

Fixierlösung 1: 300 ml Methanol + 700 ml $H_2O$ + 34.5 g Sulfosalicylsäure-Dihydrat (Merck 691 MG 254.2) + 115 g Trichloressigsäure (p.A. Merck 807).

Fixierlösung 2: 250 ml Methanol + 50 ml Eisessig ad 500 ml mit $H_2O$.

Fixierlösung 3: 120 ml Glutardialdehyd-Lösung (25%ig, Merck Best. Nr. 820603) ad 300 ml mit $H_2O$.

Waschlösung: 100 ml Methanol ad 2 l mit $H_2O$.

Versilberungslösungen:

Stammlösung: 20 g $AgNO_3$ (p.A. Merck 1512) auf 100 ml mit $H_2O$; 0.1 n NaOH (Merck); $NH_3$ 25%ig (p.A. Baker, Best.Nr. 6051)

Färbeansatz: 31.5 ml 0.1 n NaOH + 4.5 ml $NH_3$, 25%ig + unter Rühren 6 ml $AgNO_3$, 20%ig. Wenn der Niederschlag gelöst ist, mit $H_2O$ ad 300 ml.

Entwicklerlösungen:

Stammlösung: 0.5 g Citronensäure-1-Hydrat (MG 210.14, Merck Nr. 244) auf 1 l mit $H_2O$; Formaldehydlösung, säurefrei, 37%ig (Merck 3999).

Entwickleransatz: 30 ml 0.05%ige Citronensäure + 50 µl 37%ig Formaldehyd auf 300 ml mit $H_2O$.

Konservierung: 250 ml Äthanol + 80 ml Eisessig + 100 ml Glycerin (p.A. 87%ig, Merck 4094) auf 1 l mit $H_2O$.

2.2.2.4. Silberfärbung:

Nach der IEF wurden die Gele mit der Gelseite nach unten in die Bäder eingelegt und folgende Arbeitsgänge unter Schütteln (30 U/min) und bei Raumtemperatur nach Anleitung des Herstellers durchgeführt:

| | | |
|---|---|---|
| 1. | Fixieren mit Fixierlösung 1 | 15 min |
| 2. | Fixieren mit Fixierlösung 2 | 30 min |
| 3. | Waschen mit 5%igem Methanol | 2x15 min |
| 4. | Fixieren mit Fixierlösung 3 | 30 min |
| 5. | Waschen mit 5%igem Methanol | 3x30 min |
| 6. | Waschen mit $H_2O$ | über Nacht |
| 7. | Versilberung | 30 min |
| 8. | Waschen mit $H_2O$ | 5 min |
| 9. | Entwickeln | 3-6 min |
| 10. | Waschen mit 10%iger Essigsäure | 1 min |
| 11. | Konservierungsbad nach LKB Vorschrift | |
| | a. Im Glycerinbad | 60 min |
| | b. Gel trocknen lassen | 24 h |
| | c. Polyesterfolie aufwalzen | |

2.2.2.5. Auswerung der Gele

Nach durchgeführter Silberfärbung wurden die Gele mit freiem Auge ohne Hilfsmittel (z.B. Densitometer) betrachtet. Ausschlaggebend für einen positiven Befund war der Nachweis distinkter Banden ("oligoklonale Banden") im alkalischen Immunglobulinbereich (pH 8.6 - 9.5) in den Liquorproben ohne die entsprechenden Banden im Serum (Laurenzi und Link, 1979).

2.2.3. Liquorzellbilder

Die Liquorzellbilder wurden im Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen nach der Methode von Sayk dargestellt und befundet. Bei dieser Methode wird der Liquor in ein Röhrchen aus Plexiglas gefüllt und durch ein in der Mitte ausgeschnittenes Filterpapier seitlich abgesaugt. Die Zellen bekommen Kontakt zum Objektträger und bleiben an diesem haften. Das Präparat wird nach Papenheim gefärbt und beurteilt (Scheid, 1980).

2.2.4. Evozierte Potentiale (EPs)

2.2.4.1. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs)

Durch die Registrierung somatosensorisch evozierter Potentiale können Leitung und Verarbeitung eines sensiblen Reizes im peripheren und im zentralen Nervensystem objektiv gemessen werden. Außerdem kann aufgrund der an verschiedenen Lokalisationen (peripher, kortikal, spinal und Hirnstamm) abgeleiteten Komponenten eine topische Zuordnung getroffen werden (Jörg, 1981).
Die Stimulation der SEPs erfolgte mittels bipolarer Oberflächenelektroden über dem N. medianus (Innenfläche der Handgelenke), dem N. tibialis (distaler Innenknöchel) und dem N. trigeminus (seitliche Ober- und Unterlippe) jeweils rechts und links mittels kurzer Rechteckimpulse, die in ihrer Intensität so lange gesteigert wurden, bis die Reizstärke 4 mA über der motorischen Schwelle (gemischte Nerven) lag bzw. die doppelte Schwellenstromstärke (sensible Nerven) betrug. Die Frequenz, mit der stimuliert wurde, lag bei 3/s. Für die Stimulation des N. tibialis wurden 1024, für die der Nn. medianus bzw. trigeminus

512 Durchgänge jeweils beidseits durchgeführt.
Die Ableitung der kortikalen Komponenten erfolgte mittels Platin-Nadelelektroden über dem jeweiligen Repräsentationsfeld der Stimulationsorte, die Referenzelektrode wurde frontomedian plaziert, die jeweiligen Erdelektroden wurden für die Stimulation des N. tibialis am Unterschenkel, des N. medianus am Unterarm und für die Stimulation des N. trigeminus an der Stirn angebracht.
Die somatosensorischen Reizantworten wurden gefiltert und mithilfe eines Averagers gemittelt. Dazu summiert der Averager das EEG auf, wobei sich die zufällig verteilte Grundaktivität aufhebt und somit lediglich die evozierten Antworten übrigbleiben. Diese werden verstärkt und mithilfe eines X-Y Schreibers aufgezeichnet.
Beurteilt wurden Latenzen und Amplituden der kortikalen Reizantworten, wobei als pathologisch gewertet wurde, wenn bei intaktem peripheren Neuron, soweit feststellbar, die Latenzen verlängert waren, einseitige Amplitudenminderungen (> 50%) oder nicht identifizierbare Potentiale erhalten wurden. Dabei wurde bei Medianusstimulation $N_{20}$, bei Tibialisstimulation $P_{40}$ und bei Trigeminusstimulation $P_{19}$ beurteilt. Als Normwerte wurden die im Labor der Neurologischen Klinik ermittelten Grenzwerte herangezogen (Stöhr und Dichgans 1982, siehe Tab. 1).

### 2.2.4.2. Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHPs)

Bei definierter Reizung des auditorischen Systems werden an verschiedenen Umschaltstationen Potentiale generiert (AEHPs), wobei Welle I dem Nervenaktionspotential des 8. Hirnnerven entspricht und Welle II im cochleären Kernkomplex generiert wird. Die übrigen Komponenten stammen vermutlich vom oberen Olivenkomplex, vom lateralen Lemniscus bzw. Colliculus inferior und vom Thalamus bzw. der Radiatio acustica (Büttner und Dichgans, 1982).
Nach Bestimmung der Hörschwelle wird über Kopfhörer monoaural ein kurzer Rechteckreiz ("Click") mit einer Frequenz von 11.9 Hz angeboten, wobei die Lautstärke 70 dB über der ermittelten Hörschwelle liegen soll. Über Nadelelektroden wird am Mastoid die Reizantwort abgeleitet, die Referenzelektrode wird frontomedian, die Erdelektrode am Handgelenk plaziert.

Die Potentiale werden verstärkt, mit einem Bandpaß zwischen 0.1 und 3 kHz gefiltert (frühe AEHP-Komponenten) und über einen Averager gemittelt. Nach 2048 Durchgängen wird die gemittelte Kurve über einen X-Y Schreiber aufgezeichnet.
Als pathologisch wurde gewertet, wenn bei adäquatem Hörvermögen die AEHPs ein- oder beidseitig fehlten oder schlecht ausgeprägt waren, bzw. wenn eine ein- oder beidseitige Latenzverzögerung und Amplitudenminderung gegenüber den im klinikeigenen Labor ermittelten Normwerten (Büttner und Dichgans 1982, siehe Tab. 1) zu beobachten war.

2.2.4.3. Visuell evozierte Potentiale (VEPs)

"Visuell evozierte Potentiale sind nach adäquater retinaler Reizung des Auges über dem occipitalen Kortex abzuleiten. Sie gestatten, allerdings in sehr begrenztem Umfang, eine atraumatische Untersuchung der Physiologie und der Pathophysiologie des visuellen Systems" (Diener und Dichgans, 1982).
Die Reizung der Retina erfolgte mittels eines auf einem Bildschirm erzeugten Schachbrettmusters, das sich dem Patienten in einer Größe von 14x11.3° (Gesichtsfeld) darbot. Das Schachbrettmuster wird durch weisse und schwarze Felder mit einer Größe von jeweils 60' erzeugt, dabei beträgt die Leuchtfelddichte der weißen Felder 72 $cd/m^2$ und die der schwarzen Felder 0.5 $cd/m^2$, was einen Kontrast von 99% ergibt. Mit einer Frequenz von 1.5/s (transiente Stimulation) und 8.3/s (steady-state Stimulation) erfolgt die Musterumkehr des Schachbrettes. Die Ableitung der generierten Potentiale erfolgt mittels einer monopolaren Goldoberflächenelektrode über dem occipitalen Kortex, die Indifferenzelektrode ist am linken, die Erdelektrode am rechten Ohrläppchen plaziert.
Der Patient sitzt in einer Entfernung von 1.89 m in einem abgedunkelten Raum vor dem Bildschirm und fixiert einen roten Punkt in der Mitte des oberen Bildschirmrandes. Beide Augen werden jeweils monokular gereizt, wobei das andere Auge mit einer Klappe abgedeckt wird.
Ein Averager mittelt die verstärkten und gefilterten EEG Signale (je 64 Durchgänge) in einem Zeitfenster von 500 ms, dabei kann das EEG-Muster über einen Oszillographen beobachtet werden. Anschließend wird es über einen X-Y Schreiber aufgezeichnet.

Neben der eben beschriebenen Methode wurde auch die foveale Stimulation beider Augen durchgeführt. Dabei besteht das Muster aus einem weißen bzw. schwarzen Quadrat (1x1°) in der Mitte des grauen Bildschirmes. Die Leuchtfelddichte beträgt dabei für das weiße Feld 170 $cd/m^2$, für das schwarze Feld 0.5 $cd/m^2$ und für den grauen Hintergrund 29 $cd/m^2$. Auch hier wurden jeweils 64 Durchgänge in oben beschriebener Weise durchgeführt.
Die Auswertung der VEPs erfolgte nach Latenz und Amplitude, wobei neben einer ein- bzw. doppeltseitigen Amplitudenminderung vorallem die ein- oder beidseitige Latenzverzögerung (Zeitabstand von der Musterumkehr bis zur ersten positiven Welle $P_1$) als pathologisch gewertet wurde. Als Normwerte wurden die im Labor der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen ermittelten Werte herangezogen (Diener und Dichgans 1982, siehe Tab. 1).

## 2.3. Statistische Methoden

Die Berechnung des prädiktiven Wertes erfolgte mittels der Bayes'schen Formel (Walter, 1980).
Die Sensitivität einer Untersuchung wurde anhand der Zahl pathologischer Ergebnisse im Verhältnis zur Zahl der Erkrankten berechnet.
Die Spezifität einer Untersuchung errechnete sich aus dem Verhältnis eines nicht pathologischen Ergebnisses zur Zahl der (in diesem Falle) nicht an MS erkrankten Personen.

## 3. Resultate

Bei der Auswertung der 215 Krankenblätter wurden aufgrund der Kriterien von Mc Alpine und/oder Mc Donald und Halliday 92 Patienten in die Gruppe MS eingeteilt. Dabei lag die Zahl der Patienten, die nach der Klassifikation von Mc Alpine eingestuft worden waren, mit 77 Patienten gegenüber 92 Patienten, die nach der Klassifikation von Mc Donald und Halliday eingestuft worden waren, niedriger, wobei jeder der 77 Patienten, die nach Mc Alpine in eine Kategorie der MS Gruppe eingeteilt wurden, auch die Kriterien von Mc Donald und Halliday erfüllte. Die Gründe für die Differenz werden in der Diskussion noch ausgeführt werden.
Von den übrigen Patienten, die nach keiner der beiden Klassifikationen eine MS hatten, entfielen 54 auf die Kontrollgruppe (Erkrankungen ohne wahrscheinliche Beteiligung des Immunsystems) und 69 auf die Vergleichsgruppe (mögliche Beteiligung des Immunsystems).

### 3.1.1. Klassifikation nach Mc Donald und Halliday (n=92)

Die 92 Patienten, die nach der Klassifikation von Mc Donald und Halliday eingestuft wurden, gliederten sich in drei Untergruppen auf, die die verschiedenen Krankheitsstadien nach den Kriterien dieser Verfasser umfassten.
Gruppe I, als die Gruppe der sicheren MS Fälle, umfasste 38 Patienten. Gruppe II, wahrscheinliche MS Fälle, umfasste 35 Patienten, und Gruppe III, die die beiden Kategorien "mögliche MS" und "verdächtige MS" einschloß, 19 Patienten.
Bei diesen drei Gruppen wurden folgende Parameter verglichen: Auftreten oligoklonaler Banden im Liquor, ein erhöhter IgG Index, Nachweis von Plasmazellen im Sayk Präparat als die Produzenten des Liquor IgGs sowie die elektrophysiologische Untersuchung durch evozierte Potentiale (EPs), wobei diese zuerst einzeln (VEPs, SEPs, AEHPs), dann als Gesamtheit beurteilt wurden (VEPs+SEPs+AEHPs = Gesamt EPs). Während die Untersuchung der VEPs und der AEHPs lediglich auf einer Stimulationsform beruhte, wurden bei der Untersuchung der SEPs sowohl der N. medianus als auch der N. tibialis und der N. trigeminus stimuliert, jedoch bei den meisten Patienten nur eine oder zwei der SEP Stimulatio-

nen durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahlen, bei denen die Untersuchung der Trigeminus SEPs und der AEHPs durchgeführt wurden, können diese Untersuchungen nicht als repräsentativ betrachtet werden.
In allen Gruppen der Klassifikation von Mc Donald und Halliday wurden oligoklonale Banden von allen Untersuchungsparametern am häufigsten nachgewiesen, wobei mit fallender klinischer Sicherheit der einzelnen Gruppen auch die Sensitivität dieser Untersuchung abnahm. Wurden in der Gruppe der sicheren MS Fälle bei 97% der Patienten oligoklonale Banden festgestellt, so waren es in der Gruppe der wahrscheinlichen MS Fälle 91% und in der Gruppe der möglichen MS Fälle 84%.
Der erhöhte IgG Index und der Nachweis von Plasmazellen im Liquorpräparat zeigten dieses Verhalten nicht. Beide pathologische Parameter wurden in Gruppe II häufiger nachgewiesen als in Gruppe I. So lagen die Werte für einen erhöhten IgG Index bzw. für den Nachweis von Plasmazellen in der Gruppe I bei 84% bzw. bei 58% der Fälle, während in Gruppe II 89% bzw. 63% erreicht wurden. In Gruppe III konnten die beiden Parameter bei 56% bzw. bei 32% der Patienten nachgewiesen werden.
In Gruppe I waren Gesamt EPs (92%), SEPs (83%) und VEPs (64%) häufiger pathologisch als in Gruppe II, wo vorallem die Gesamt EPs mit 80% und die SEPs mit 65% deutlich seltener pathologische Werte zeigten, pathologische VEPs konnten hier in 59% der Fälle nachgewiesen werden. In Gruppe III ließen sich in 63% der Fälle pathologische Gesamt EPs, in 44% pathologische SEPs und in 33% pathologische VEPs nachweisen.
Beim Vergleich der einzelnen Parameter war der positive Nachweis oligoklonaler Banden in allen drei Gruppen mit 97% (I), 91% (II),84% (III) die häufigste Auffälligkeit. Als nächste Einzeluntersuchung, wenn auch deutlich seltener, ließ sich ein erhöhter IgG Index nachweisen; die entsprechenden Werte lagen für Gruppe I bei 84%, für Gruppe II bei 89% und für Gruppe III bei 56%. Die VEPs (64% / 59% / 33%), Tibialis SEPs (70% / 62% / 41%) und Medianus SEPs (72% / 41% / 40%) lagen etwa auf gleichem Niveau, waren aber als Einzeluntersuchung deutlich seltener pathologisch als die Liquoruntersuchungen.
Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit (geringe Fallzahl) waren Trigeminus SEPs und AEHPs erheblich weniger sensitiv (Einzelheiten s. Tab. 2).

### 3.1.2. Klassifikation nach Mc Alpine (n=77)

Wie bei der Klassifikation von Mc Donald und Halliday wurden auch bei der Klassifikation nach Mc Alpine die oben genannten Parameter (oligoklonale Banden, erhöhter IgG Index, Plasmazellen im Liquor und EPs) miteinander über die verschiedenen klinischen Untergruppen (I,II,III) verglichen.

Gruppe I (sichere MS) umfasste 21, Gruppe II (wahrscheinliche MS) 31 und Gruppe III (mögliche MS) 25 Patienten. Oligoklonale Banden wurden in Gruppe I in 100%, in Gruppe II in 94% und in Gruppe III in 88% der Fälle nachgewiesen, ein erhöhter IgG Index bzw. Plasmazellen wurden in Gruppe II mit 87% bzw. mit 61% jeweils häufiger nachgewiesen als in Gruppe I (81% bzw. 57%). In Gruppe III wurden beide pathologische Parameter in 83% bzw. in 54% der Fälle nachgewiesen.

In Gruppe I waren VEPs mit 75% und Gesamt EPs mit 89% häufiger pathologisch als in Gruppe II (63% bzw. 73%) und in Gruppe III (32% bzw. 58%). Die Gesamt EPs zeigten mit 96% in Gruppe II gegenüber 95% in Gruppe I nur einen minimalen Unterschied, in Gruppe III waren sie in 89% der Fälle pathologisch.

Bei der Untersuchung der einzelnen Parameter war der Nachweis oligoklonaler Banden mit 100% in Gruppe I, 94% in Gruppe II und 88% in Gruppe III am sensitivsten. Es folgte der Nachweis eines erhöhten IgG Indexes (81% / 87% / 83%) und pathologischer Tibialis SEPs (72% / 70% / 57%). VEPs waren in Gruppe I bei 75%, in Gruppe II bei 63% und in Gruppe III bei 32% der Patienten pathologisch, etwa ebenso häufig wie pathologische Medianus SEPs (77% / 56% / 45%), wobei letztere Untersuchung jedoch infolge geringer Fallzahlen nicht repräsentativ ist. Trigeminus SEPs und AEHPs sind ebenfalls nur begrenzt repräsentativ, sie zeigten auch deutlich geringere Sensitivität als die übrigen Parameter (s. Tab. 2).

### 3.2. Vergleich der Parameter oligoklonale Banden, erhöhter IgG Index und Gesamt EPs in den verschiedenen Stadien der Klassifikationen nach Mc Donald und Halliday bzw. nach Mc Alpine

Unabhängig von der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday bzw. nach Mc Alpine fiel in der Kategorie "sichere MS" auf, daß die einzelnen Untersuchungsparameter in beiden Klassifikationen etwa gleich häufig pathologisch ausfielen. In beiden Klassifikationen waren oligoklonale Banden am häufigsten nachweisbar (97% bzw. 100%), in 92% bzw. in 95% wurden pathologische EPs festgestellt und der IgG Index war in beiden Klassifikationen bei über 80% pathologisch erhöht.
In der Gruppe der wahrscheinlichen MS Fälle (II) waren nach beiden Klassifikationen oligoklonale Banden in über 90% der Fälle nachweisbar, der IgG Index war bei mehr als 85% der Patienten pathologisch erhöht. Lediglich bei den Gesamt EPs ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen mit 80% in der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday, während die Werte der Klassifikation nach Mc Alpine bei 96% lagen (s. Abb. 2).
Auch in der Gruppe der möglichen MS Fälle (III) waren oligoklonale Banden, unabhängig von der Klassifikation, mit etwa 85% gleich häufig nachweisbar. Sowohl bei dem Nachweis eines erhöhten IgG Indexes, wie auch beim Nachweis pathologischer EPs waren bei der Klassifikation nach Mc Alpine jedoch jeweils etwa 25% höhere Werte erreicht worden (Einzelheiten s. Tab. 2 und Tab. 3).

### 3.3. Zusammenhang zwischen Zellbild und dem Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten IgG Indexes (n=85)

Bei den Patienten, die nach klinischen Kriterien der MS Gruppe zugeordnet worden waren, wurde das Zellbild zugrunde gelegt und die Häufigkeit des Nachweises oligoklonaler Banden und eines erhöhten IgG Indexes in Relation zum Zellbild verglichen (s. Tab. 4).
In allen Fällen, in denen im Sayk Präparat Plasmazellen nachgewiesen worden waren, ließen sich bei der IEF oligoklonale Banden darstellen, der IgG Index war bis auf einen Fall mit lymphoid-plasmazellulärer Reaktion pathologisch erhöht. Bei rein monocytärer Zellreaktion ließ

sich erwartungsgemäß seltener der Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten IgG Indexes führen (62% bzw. 46%), die Werte lagen jedoch erheblich höher, als nach dem Zellbild erwartet werden konnte. In zwei Fällen zeigte das Zellbild keine Auffälligkeiten, jedoch waren in beiden Fällen oligoklonale Banden und in einem Fall ein erhöhter IgG Index nachweisbar. Dieser Nachweis oligoklonaler Banden auch bei fehlender Plasmazellreaktion mußte erwartet werden, da in über 90% aller berücksichtigten MS Fälle oligoklonale Banden nachgewiesen wurden, Plasmazellen jedoch nur bei etwa 50% der Patienten gefunden werden konnten.

### 3.4. Verhältnis der Zahl oligoklonaler Banden zur Höhe des IgG Indexes (n=91)

Eine direkte Abhängigkeit der Bandenzahl von der Höhe des IgG Indexes ließ sich nicht feststellen (s. Abb. 3).
Die Fälle, in denen der IgG Index im Normbereich lag, wiesen mit durchschnittlich 7.6 Banden eine geringere Bandenzahl auf als die Fälle, bei denen der IgG Index erhöht war ( durchschnittlich 12.3 Banden). Es ließ sich aber nicht feststellen, daß die durchschnittliche Bandenzahl in den Fällen, in denen ein massiv erhöhter IgG Index vorlag, in gleicher Weise zunahm. Als Beispiel hierfür stehen drei Patienten, deren IgG Index bei 3.63 bzw. bei 3.48 und bei 2.79 lag, während die Zahl oligoklonaler Banden 13 bzw. 14 und 7 Banden betrug. Im Gegensatz dazu zeigten zwei Patienten mit einem IgG Index von 1.29 bzw. 1.17 in beiden Fällen 22 Banden.

### 3.5. Abhängigkeit der Bandenzahl und der Höhe des IgG Indexes von der Erkrankungsdauer (n=82)

Um einen Vergleich der beiden Parameter in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer der Patienten zu ermöglichen, wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt, die Krankheitsverläufe von bis zu einem Jahr, bis zu fünf Jahren, bis zu zehn und bis zu dreißig Jahren umfassten. Dabei fiel eine Erhöhung des durchschnittlichen IgG Indexes in der Patientengruppe auf, die bis zu fünf Jahren ihre Symptome zeigten, gegenüber den Patienten, die erst seit einem Jahr diese Symptome aufwie-

sen. Dieser Wert fiel in den beiden übrigen Gruppen, die Patienten einschlossen, die bis zu zehn bzw. dreißig Jahren an MS erkrankt waren, langsam ab, bis er in der Gruppe mit dem längsten Krankheitsverlauf einen Wert erreichte, der unter dem Anfangswert lag (s. Tab. 5).

### 3.6.1. Spinale Form der multiplen Sklerose

Von den 92 Patienten, die in die Gruppe der MS Patienten eingestuft worden waren, zeigten 22 Patienten eine klinisch rein spinale Symptomatik. In dieser Untergruppe wurde das Auftreten oligoklonaler Banden mit den übrigen Parametern (erhöhter IgG Index, Plasmazellen im Liquor und pathologische EPs) verglichen. Die einzelnen klinischen Gruppen und die beiden Klassifikationen wurden dabei zusammengefasst beurteilt (s. Tab. 6).
Oligoklonale Banden wurden bei 21 der 22 Patienten gefunden (95%), ein erhöhter IgG Index wurde bei 81% der Fälle nachgewiesen. Bei der elektrophysiologischen Untersuchung mittels evozierter Potentiale wurden bei zusammenfassender Beurteilung der EPs bei 68% der Patienten Läsionen gefunden, während die VEPs bei 36% und die SEPs bei 59% der Patienten auffällig waren. Plasmazellen im Liquor wurden bei 62% der Patienten nachgewiesen.

### 3.6.2. Klinisch und elektrophysiologisch nachgewiesene rein spinale Form der MS

Von den 22 Patienten, die klinisch eine rein spinale Symptomatik zeigten (s. unter 3.6.1.), wurden bei 12 Patienten mittels evozierter Potentiale (acht Fälle mit pathologischen VEPs und zwei Fälle mit pathologischen AEHPs) sowie mithilfe der Computertomographie (CT, in drei Fällen pathologisch) zusätzliche supraspinale Läsionen aufgedeckt, die klinisch nicht evident geworden waren. Die restlichen zehn Patienten zeigten auch bei diesen Untersuchungen einen rein auf das Rückenmark begrenzten Krankheitsprozeß (unauffällige VEPs, AEHPs und CT).
In dieser Untergruppe wurde das Auftreten oligoklonaler Banden mit den übrigen Parametern wie unter 3.6.1. beschrieben verglichen. Nach der Klassifikation von Mc Alpine konnten nur neun der zehn Patienten eingestuft werden, der zehnte Patient war lediglich nach den Kriterien

von Mc Donald und Halliday der Gruppe der MS Patienten zugeordnet worden.
Oligoklonale Banden wurden in allen Fällen nachgewiesen (100%), während der IgG Index bei 78% der Patienten pathologisch erhöht war und Plasmazellen in 60% der untersuchten Liquores festgestellt worden waren. VEPs und AEHPs waren definitionsgemäß unauffällig, die SEPs fielen in 30% der Fälle pathologisch aus und bildeten damit den Prozentsatz, der auch von den Gesamt EPs erreicht wurde (s. Tab. 7).

3.6.3. Vergleich der Diagnostikhilfen der IEF und der EPs beim Gesamtkollektiv der MS Patienten (n=92), den Patienten mit klinisch rein spinaler Symptomatik (n=22) und den Patienten mit klinisch und elektrophysiologisch nachgewiesener rein spinaler Verlaufsform einer MS (n=10)

Es zeigte sich, daß in der IEF des Liquors, unabhängig vom Manifestationsort der Läsionen, in einem etwa gleichbleibend hohen Prozentsatz oligoklonale Banden nachgewiesen werden konnten (92% - 100%). Aufgrund der geringen Fallzahlen kann jedoch nicht entschieden werden, ob bei spinalen Verlaufsformen immer oligoklonale Banden nachweisbar sind.
Während beim Nachweis oligoklonaler Banden eher eine steigende Tendenz vom Gesamtkollektiv (92%) über die klinisch rein spinale (95%) zur klinisch und elektrophysiologisch rein spinalen Verlaufsform (100%) festzustellen war, fiel der Anteil pathologischer evozierter Potentiale (VEPs+SEPs+AEHPs) von 82% über 68% auf 30% in diesen Untergruppen ab (s. Abb.4).

4. Patienten der Kontrollgruppe (n=54)

54 der 215 untersuchten Patienten wurden anhand ihrer Krankengeschichten der Kontrollgruppe zugeordnet, wobei davon ausgegangen wurde, daß nach Art ihrer Erkrankung eine Beteiligung des Immunsystems nicht für die neurologische Symptomatik verantwortlich gemacht werden konnte. Folgende Erkrankungen wurden dieser Gruppe zugeordnet:

Polyneuropathien (n=6)
Diskusprotrusionen bzw. mechanische Wurzelreizsyndrome (n=15)
cerebrale Durchblutungsstörungen (n=13)
Kopfschmerzen (n=7)
Varia (n=13)

Dabei waren die Polyneuropathien, außer in einem Fall mit unbekannter Genese, in je einem Fall durch chronischen Alkoholabusus, Diabetes mellitus, M. Crohn und durch eine tuberkulostatische Therapie bedingt, ein weiterer Patient hatte eine Schwerpunktpolyneuropathie.
Die Gruppe der "cerebralen Durchblutungsstörungen" umfasste sieben Patienten mit Gefäßstenosen, vier Patienten mit Blutungen infolge von Gefäßmißbildungen oder Schädelfrakturen sowie zwei Patienten mit Pseudobulbärparalyse.
Die Kopfschmerzen waren in fünf Fällen als Migraine diagnostiziert worden, die beiden anderen Fälle konnten nicht näher zugeordnet werden.
Die Gruppe "Varia" setzte sich zusammen aus: fünf Patienten mit Paresen bzw. Sensibilitätsstörungen unbekannter Genese, je einem Patienten mit Strahlenschaden nach Radiatio, Syringomyelie nach Fraktur eines Brustwirbelkörpers, Stiff-man Syndrom, hypoglykämischem Koma und in einem Fall lag ein M. Recklinghausen mit ZNS Symptomatik vor. Drei weitere Patienten zeigten psychische Störungen im Sinne eines psychoorganischen Syndroms.

4.1. Vergleich des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und eines Schrankendefektes in der Kontrollgruppe (n=54)

In zwei Fällen der Kontrollgruppe wurden oligoklonale Banden nachgewiesen, während der IgG Index in vier Fällen über einem Wert von 0.7 lag. Der durchschnittliche Wert für den IgG Index lag mit einer Standardabweichung von 0.12 bei 0.55.
Die beiden Patienten, bei denen oligoklonale Banden in der IEF des Liquors dargestellt worden waren, zeigten eine Wurzelreizsymptomatik, in beiden Fällen lag der IgG Index im Normbereich. Bei einem dieser Patienten wurde ein Schrankendefekt nachgewiesen, das Zellbild zeigte in einem Fall eine monocytäre Reaktion, der zweite Fall war nicht dokumentiert.
Von den vier Patienten, bei denen ein erhöhter IgG Index festgestellt worden war, zeigten drei einen Schrankendefekt, was die Vermutung nahe legte, daß aufgrund der gestörten Funktion der Blut-Hirnschranke Immunglobuline in den Liquorraum diffundierten und somit den IgG Index erhöhten, ohne daß eine autochthone IgG Produktion vorlag.
Insgesamt wurde bei 18 Patienten ein Schrankendefekt beobachtet, der aber lediglich in den oben genannten drei Fällen mit einer Erhöhung des IgG Indexes und in zwei Fällen mit dem Nachweis oligoklonaler Banden ohne erhöhten IgG Index einherging. In zwölf Fällen ließ sich ein Schrankendefekt ohne sonstige Abnormitäten feststellen. Es handelte sich dabei um je einen Fall mit Strahlenschaden nach Radiatio, Syringomyelie, M. Recklinghausen mit ZNS Beteiligung, um einen Fall mit Polyneuropathie, um drei Patienten mit Diskusprotrusionen bzw. mechanischen Wurzelreizsyndromen und um fünf Fälle mit cerebralen Durchblutungsstörungen (Einzelheiten s. Tab. 8).

5. Patienten der Vergleichsgruppe (n=69)

69 der 215 untersuchten Patienten wurden der Vergleichsgruppe zugeordnet (Definition s. unter 2.1.).
Bei ihnen handelte es sich um sechs Patienten mit Zeckenbißinfektionen, um zwölf Fälle mit Meningoenzephalitiden bzw. Cerebellitiden unbekannter Genese und um drei Fälle mit Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis. Fünf Patienten hatten eine Myelitis, teils parainfektiös bedingt, teils unbekannter Genese, wobei die Schwierigkeit der Zuordnung zu dieser Gruppe darin bestand, daß ein direkter Erregernachweis nicht zu führen war, sie jedoch nach den in dieser Arbeit angewandten Kriterien nicht in die Gruppe der MS Patienten eingestuft werden durften. Es bedarf der Weiterbeobachtung, ob diese Patienten noch Zeichen einer MS entwickeln werden.
Weitere drei Patienten der Vergleichsgruppe hatten Parasitosen, zwei davon eine Toxoplasmose und der dritte multiple Echinococcusläsionen. Bei acht Patienten wurden Radikulitiden unbekannter Genese diagnostiziert, darunter bei drei Patienten ein Guillain-Barré Syndrom. Primäre Hirntumoren, Metastasen oder andersartige Raumforderungen im Bereich des ZNS (Einzelheiten s. Tab. 9), konnten bei 20 Patienten diagnostiziert werden, in zwei weiteren Fällen wurde eine Meningeosis carcinomatosa bei Mamma-Karzinom festgestellt. Zehn Patienten wurden der Untergruppe "Varia" zugeordnet. Es handelte sich bei ihnen um je einen Fall mit Verdacht auf Sinusthrombose, Polyneuritis cranialis, um eine Autoimmunerkrankung unbekannter Genese, M. Behćet, um einen Fall mit einer benignen Gammopathie, einen Fall mit paraneoplastischer Polyneuropathie bei Bronchialkarzinom, um zwei Fälle mit Hirnabszessen, eine infratentorielle Zyste sowie um einen Fall mit Verdacht auf Subarachnoidalblutung bei Verdacht auf Lues cerebri, der aber wegen der Verweigerung weiterer Untersuchungen von seiten der Patientin nicht weiter erhärtet werden konnte.

5.1. Vergleich des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und eines Schrankendefektes in der Vergleichsgruppe (n=69)

In der Untergruppe der Zeckenbißinfektionen fanden sich bei fünf der sechs Fälle oligoklonale Banden, die in vier Fällen mit einem erhöhten IgG Index einhergingen. Ein Schrankendefekt konnte nur in drei Fällen festgestellt werden. Alle diese drei Fälle zeigten oligoklonale Banden. In einem Fall konnten weder oligoklonale Banden, noch ein Schrankendefekt oder ein erhöhter IgG Index festgestellt werden.
In der Gruppe der Meningoenzephalitiden, Enzephalitiden und Cerebellitiden wurden in fünf von zwölf Fällen oligoklonale Banden nachgewiesen, die in vier Fällen mit einem erhöhten IgG Index einhergingen. Insgesamt war der IgG Index in fünf von zwölf Fällen deutlich erhöht, in zwei weiteren Fällen war er grenzwertig. Nur bei vier dieser sieben Fälle konnte ein Schrankendefekt nachgewiesen werden.
In der Gruppe der tuberkulösen Meningitiden wiesen alle Patienten einen Schrankendefekt auf und zeigten in zwei der drei Fälle einen erhöhten IgG Index in Zusammenhang mit oligoklonalen Banden.
Die Gruppe der Myelitiden (n=5) umfasste zwei Patienten mit oligoklonalen Banden, die in beiden Fällen von einem erhöhten IgG Index begleitet waren. In einem der beiden Fälle wurde darüberhinaus noch ein Schrankendefekt nachgewiesen. Drei weitere Patienten zeigten lediglich einen Schrankendefekt.
In den beiden Fällen mit Toxoplasmose und bei dem Patienten mit Echinococcuszysten lagen sämtliche Werte im Normbereich. Oligoklonale Banden wurden nicht nachgewiesen.
In der Gruppe der Radikulitiden (n=8) wurde in allen Fällen ein Schrankendefekt nachgewiesen, der in drei Fällen von einem deutlichen Anstieg des IgG Indexes begleitet war. Die drei Patienten mit Guillain-Barré Syndrom, die ebenfalls dieser Untergruppe zugeordnet worden waren, zeigten keine Erhöhung des IgG Indexes. Oligoklonale Banden wurden bei ihnen nicht gefunden, während sie bei den übrigen Radikulitiden in drei Fällen nachgewiesen wurden, die alle mit einem erhöhten bzw. grenzwertigen IgG Index und einem Schrankendefekt einhergingen.
In der Gruppe der primären Hirntumoren (n=10) konnten in einem Fall

oligoklonale Banden im Liquor und in einem weiteren Fall im Liquor und Serum nachgewiesen werden, der IgG Index war in vier Fällen erhöht. Diese Erhöhung war mit dem oben erwähnten Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor und in den restlichen drei Fällen mit einem Schrankendefekt verbunden. Insgesamt konnte ein Schrankendefekt in sieben Fällen nachgewiesen werden.

Die Gruppe der Patienten mit Metastasierung in das ZNS umfasste zehn Fälle. In je einem Fall wurden oligoklonale Banden im Liquor bzw. in Liquor und Serum nachgewiesen, wobei letzterer Patient ein Plasmocytom hatte. Der IgG Index war in vier Fällen erhöht, ebenfalls in vier Fällen konnte ein Schrankendefekt nachgewiesen werden. Bei den vier Fällen, in denen der IgG Index erhöht war, lag entweder ein Schrankendefekt vor (3) oder war der Nachweis oligoklonaler Banden erbracht worden (1).

Zwei Patienten hatten eine Meningeosis carcinomatosa, die in einem Fall mit oligoklonalen Banden und in beiden Fällen mit einem erhöhten IgG Index und einem Schrankendefekt einherging.

In der Untergruppe "Varia", die zehn Patienten umfasste, konnten oligoklonale Banden bei einem Patienten mit einer infratentoriellen Zyste nachgewiesen werden, der auch eine Erhöhung des IgG Indexes zeigte. In einem zweiten Fall konnten ebenfalls oligoklonale Banden nachgewiesen werden, es handelte sich um einen Patienten mit Verdacht auf Sinusthrombose. Ebenso wurden oligoklonale Banden bei einem Patienten mit Verdacht auf Lues cerebri nachgewiesen, wobei dieser Patient einen pathologisch erhöhten IgG Index zeigte. Ein Patient mit benigner Gammopathie zeigte oligoklonale Banden in Liquor und Serum. In fünf Fällen wurde ein Schrankendefekt nachgewiesen (je ein Patient mit Polyneuritis cranialis, Verdacht auf Lues cerebri, paraneoplastischer Polyneuropathie und zwei Patienten mit einem Hirnabszess). Weitere Einzelheiten s. Tab. 9.

5.2. Vergleich von oligoklonalen Banden und erhöhtem IgG Index zwischen den Patienten mit MS (n=92), den Patienten der Kontrollgruppe (n=54) und den Patienten der Vergleichsgruppe (n=69)

Beim Vergleich der beiden Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen konnten oligoklonale Banden bei der Gruppe der MS Patienten in einem weit höheren Prozentsatz nachgewiesen werden als ein erhöhter IgG Index (92% gegenüber 80% der Fälle). Demgegenüber verhielten sich die falsch positiven Ergebnisse mit 4% Nachweis oligoklonaler Banden in der Kontrollgruppe und 7% positivem IgG Index umgekehrt (s. Abb. 5). In der Vergleichsgruppe wurden oligoklonale Banden in 33% der Fälle nachgewiesen, ein erhöhter IgG Index fand sich in 41% der Fälle.

5.3. Sensitivität und Spezifität des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und pathologischer evozierter Potentiale bezogen auf die klinisch diagnostische Sicherheit

Bei der Gegenüberstellung verschiedener Kollektive ( MS - Kontrollgruppe sowie MS - Nicht MS) zeigte sich, daß sowohl Sensitivität wie auch Spezifität bei der Darstellung oligoklonaler Banden im Liquor in allen Vergleichen bessere Ergebnisse aufwiesen als beim Nachweis eines erhöhten IgG Indexes, ebenso lag die Sensitivität der Untersuchung mittels evozierter Potentiale niedriger als die Sensitivität der Liquoruntersuchung. Über die Spezifität der elektrophysiologischen Untersuchung können keine Angaben gemacht werden, da diese Untersuchung bei Patienten der Kontroll - bzw. der Vergleichsgruppe nur in sehr geringem Umfang durchgeführt worden war.
Für die Darstellung oligoklonaler Banden lag die Sensitivität beim Vergleich von MS - Kontrollgruppe mit 0.92, bzw. von sicherer MS - Kontrollgruppe mit 0.97 und von MS - Nicht MS mit 0.92 erheblich höher als der Nachweis pathologischer evozierter Potentiale (0.82 / 0.92 / 0.82) und eines erhöhten IgG Indexes (0.80 / 0.84 / 0.80).
Die höchste Spezifität beider Untersuchungsparameter (Nachweis von oligoklonalen Banden bzw. eines erhöhten IgG Indexes) wurde beim Vergleich der Patienten mit MS (und sicherer MS) und der Patienten der

Kontrollgruppe erreicht (oligoklonale Banden 0.96, erhöhter IgG Index 0,93), während die Spezifität bei der Gegenüberstellung MS - Nicht MS geringer war (0.8 bzw. 0.75). Einzelheiten s. Tab. 10.

## 5.4. Aussagen über den prädiktiven Wert der Untersuchungsparameter oligoklonale Banden und erhöhter IgG Index

Zur Berechnung und Definition des prädiktiven Wertes ( s. unter 2.3) wurden folgende Kollektive gegenübergestellt:

1. Patienten mit MS
2. Patienten ohne MS (Kontrollgruppe + Vergleichsgruppe)
3. Patienten mit sicherer MS
4. Patienten der Kontrollgruppe

Beim Vergleich des prädiktiven Wertes bzw. der Aussagekraft des untersuchten Parameters (oligoklonale Banden bzw. erhöhter IgG Index) im Falle eines pathologischen Ergebnisses zeigte sich bei der Gegenüberstellung unterschiedlicher Patientenkollektive stets eine höhere Aussagekraft des Nachweises oligoklonaler Banden im Vergleich zum Nachweis eines erhöhten IgG Indexes. Der höchste prädiktive Wert für beide Parameter wurde bei der Gegenüberstellung von Patienten mit sicherer MS und der Kontrollgruppe erzielt (oligoklonale Banden 0.87, erhöhter IgG Index 0.71), während die relativ geringste Aussagekraft der Vergleich von Patienten mit MS und Patienten ohne MS hatte. Hier lag der prädiktive Wert bei 0.51 bzw. 0.38, wobei diese Gegenüberstellung die sinnvollste war. Nur minimale Unterschiede ergaben sich beim Vergleich von Patienten mit sicherer MS und der entsprechenden Vergleichsgruppe. Die Werte lagen sowohl für den Nachweis oligoklonaler Banden als auch eines erhöhten IgG Indexes nur geringfügig höher (s. Tab. 11).

Tab 1: Obere Normgrenzwerte bzw. Mittelwert und Standardabweichung für die Untersuchung evozierter Potentiale. Die Normgrenzwerte für die visuell evozierten Potentiale (VEPs) wurden nach Schachbrett (SB)-, Steady-state (StSt)- und fovealer (F) Stimulation ermittelt (Latenz M+2 SD, Amplitude M-2 SD). Für somatosensorisch evozierte Potentiale nach Medianus-, Tibialis- und Trigeminusstimulation (Med-SEPs, Tib-SEPs, Trig-SEPs) wurde der obere Grenzwert mit M+2.5 SD (Latenz) bzw. mit M-2.5 SD (Amplitude) ermittelt, und für den bei den akustisch evozierten Hirnstammpotentialen (AEHPs) angegebenen Mittelwert wird bei den verschiedenen Peaks (I-V) ein oberer Grenzwert mit M +/- 3 SD empfohlen.

| | Latenz | Seitendiff. d. Latenz | Amplitude | Seitendiff. d. Amplitude |
|---|---|---|---|---|
| VEPs | | | | |
| SB | 123 ms | 8.3 ms | 1.44 µV | 1.9 µV |
| StSt | 127 ms | 9.7 ms | 0.87 µV | 1.6 µV |
| F | 154 ms | 13.8 ms | 0.67 µV | 1.9 µV |
| SEPs | | | | |
| Med | 22.3 ms | 1.1 ms | | 36% |
| Tib | 45.3 ms | 2.6 ms | | |
| Trig | 22.3 ms | 1.93 ms | | 1.86 µV |
| AEHP (Mittelwerte) | | | | |
| I | 1.5 ms (SD 0.12) | | | |
| II | 2.6 ms (SD 0.15) | | | |
| II | 3.6 ms (SD 0.15) | | | |
| IV | 4.7 ms (SD 0.20) | | | |
| V | 5.5 ms (SD 0.18) | | | |

(Werte von Stöhr und Dichgans 1982, Büttner und Dichgans 1982, Diener und Dichgans 1982)

Tab. 2: Vergleich der einzelnen Untersuchungsparameter: oligoklonale Banden (OB), erhöhter IgG Index (IgGI), Plasmazellen im Liquor (PZ), visuell evozierte Potentiale (VEPs), somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) bei Tibialis-, Medianus- und Trigeminusstimulation (Tib-SEPs, Med-SEPs, Trig-SEPs), gesamte SEPs (Ges-SEPs), akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHPs) und gesamte evozierte Potentiale (Ges-EPs) in Relation zu den einzelnen klinischen Gruppen (I,II,III) der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday bei 92 Patienten.
Die Quotienten stellen die Zahl der pathologischen Ergebnisse in Relation zur Zahl der durchgeführten Untersuchungen dar. Die Werte in Klammern sind nicht mit den übrigen Parametern vergleichbar, da die Fallzahlen zu gering sind.

| | n | OB | IgGI | PZ | VEPs | Tib SEPs | Med SEPs | Trig SEPs | Ges. SEPs | AEHPs | Ges. EPs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 38 | 37/38 | 32/38 | 22/38 | 23/36 | 23/33 | 18/25 | 1/6 | 30/36 | 7/19 | 35/38 |
| | | 97% | 84% | 58% | 64% | 70% | 72% | (17%) | 83% | 37% | 92% |
| II | 35 | 32/35 | 31/35 | 22/35 | 19/32 | 18/29 | 7/17 | 2/5 | 20/31 | 5/19 | 28/35 |
| | | 91% | 89% | 63% | 59% | 62% | (41%) | (40%) | 65% | 26% | 80% |
| III | 19 | 16/19 | 10/18 | 6/19 | 6/18 | 7/17 | 2/5 | 1/2 | 8/18 | 3/9 | 12/19 |
| | | 84% | 56% | 32% | 33% | 41% | (40%) | (50%) | 44% | (33%) | 63% |
| | 92 | 85/92 | 73/91 | 50/92 | 48/86 | 48/79 | 27/47 | 4/13 | 58/85 | 15/47 | 75/92 |
| | | 92% | 80% | 54% | 56% | 61% | 57% | (31%) | 68% | 32% | 82% |

Tab. 3: Vergleich der einzelnen Untersuchungsparameter: oligoklonale Banden (OB), erhöhter IgG Index (IgGI), Plasmazellen im Liquor (PZ), visuell evozierte Potentiale (VEPs), somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) bei Tibialis-, Medianus- und Trigeminusstimulation (Tib-SEPs, Med-SEPs, Trig-SEPs), gesamte SEPs (Ges-SEPs), akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHPs) und gesamte evozierte Potentiale (Ges-EPs) in Relation zu den einzelnen klinischen Gruppen (I,II,III) der Klassifikation von Mc Alpine bei 77 Patienten.
Die Quotienten stellen die Zahl der pathologischen Ergebnisse in Relation zur Zahl der durchgeführten Untersuchungen dar. Die Werte in Klammern sind nicht mit den übrigen Parametern vergleichbar, da die Fallzahlen zu gering sind.

| | n | OB | IgGI | PZ | VEPs | Tib SEPs | Med SEPs | Trig SEPs | Ges. SEPs | AEHPs | Ges. EPs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 21 | 21/21 | 17/21 | 12/21 | 15/20 | 13/18 | 10/13 | 1/4 | 17/19 | 5/9 | 20/21 |
| | | 100% | 81% | 57% | 75% | 72% | 77% | (25%) | 89% | (56%) | 95% |
| II | 31 | 29/31 | 27/31 | 19/31 | 19/30 | 19/27 | 10/18 | 0/3 | 22/30 | 9/16 | 27/28 |
| | | 94% | 87% | 61% | 63% | 70% | 56% | (0%) | 73% | 56% | 96% |
| III | 25 | 22/25 | 20/24 | 13/24 | 8/25 | 13/23 | 5/11 | 3/6 | 14/24 | 7/14 | 17/19 |
| | | 88% | 83% | 54% | 32% | 57% | (45%) | (50%) | 58% | 50% | 89% |
| | 77 | 72/77 | 64/76 | 44/76 | 42/75 | 45/68 | 25/42 | 4/13 | 53/73 | 21/39 | 64/68 |
| | | 94% | 84% | 58% | 56% | 66% | (60%) | (31%) | 73% | 54% | 94% |

Tab. 4: Oligoklonale Banden und erhöhter IgG Index in Zusammenhang mit verschiedenen Zellreaktionen bei 85 Patienten mit MS. L = Lymphoidzell-Reaktion, P = plasmazelluläre Reaktion, M = monocytäre Reaktion.

| Zellbild | n | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index |
|---|---|---|---|
| L - P | 29 | 29 (100%) | 28 (97%) |
| L - P - M | 18 | 18 (100%) | 18 (100%) |
| L | 12 | 12 (100%) | 8 (67%) |
| L - M | 13 | 12 (92%) | 10 (77%) |
| M | 13 | 8 (62%) | 6 (46%) |

Tab. 5: Mittelwert der Zahl oligoklonaler Banden bzw. der Höhe des IgG Indexes und Standardabweichungen (in Klammern) in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei 82 Patienten mit MS.

| Krankheitsdauer | n | Zahl oligoklon. Banden | IgG Index |
|---|---|---|---|
| bis 1 Jahr | 31 | 11.8 (4.99) | 1.03 (0.42) |
| bis 5 Jahre | 26 | 13.46 (4.33) | 1.51 (0.96) |
| bis 10 Jahre | 12 | 10.7 (5.40) | 1.30 (0.58) |
| bis 30 Jahre | 13 | 9.25 (5.48) | 0.84 (0.25) |

Tab. 6: Vergleich der Untersuchungsparameter oligoklonale Banden, erhöhter IgG Index, Plasmazellen im Liquorpräparat, VEPs, SEPs, AEHPs und Gesamt EPs bei 22 Patienten mit klinisch rein spinaler Symptomatik.
Die Quotienten geben die Zahl pathologischer Ergebnisse in Relation zur Zahl der durchgeführten Untersuchungen an.

| oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index | Plasmazellen i. Li. | VEPs | SEPs | AEHPs | Gesamt-EPs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 21/22 | 17/21 | 13/21 | 8/22 | 13/22 | 2/13 | 15/22 |
| 95% | 81% | 62% | 36% | 59% | (15%) | 68% |

Tab. 7: Vergleich der Parameter oligoklonale Banden, erhöhter IgG Index, Plasmazellen im Liquor, pathologische VEPs, SEPs, AEHPs und Gesamt EPs in den einzelnen klinischen Gruppen (I,II,III) der Klassifikationen nach Mc Alpine (McA) und nach Mc Donald und Halliday (McD) bei zehn Patienten mit klinisch und elektrophysiologisch nachgewiesenem rein spinalem Verlauf (Definition s. Text). Pathologische Befunde wurden mit "+", unauffällige mit "-" bezeichnet, für den IgG Index wurde zusätzlich noch der Wert angegeben. Die Quotienten geben die Zahl pathologischer Ergebnisse zur Zahl der durchgeführten Untersuchungen an. Nach der Klassifikation von Mc Alpine wurden neun, nach der von Mc Donald und Halliday zehn Patienten eingestuft.

| McA | McD | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index | Plasmazellen i.Li. | VEPs | SEPs | AEHPs | Gesamt EPs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | I | + | 0.65 - | + | - | + | | + |
| I | I | + | 0.66 - | - | - | + | - | + |
| II | I | + | 0.85 + | - | - | + | | + |
| II | I | + | 1.47 + | + | - | - | - | - |
| III | II | + | 1.48 + | + | - | - | - | - |
| III | II | + | 1.05 + | + | - | - | | - |
| - | II | + | 0.83 + | + | - | - | - | - |
| III | III | + | 0.80 + | - | - | - | | - |
| III | III | + | | - | - | - | | - |
| III | III | + | 1.61 + | + | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10/10 | 7/9 | 6/10 | 0/10 | 3/10 | 0/5 | 3/10 |
| | | 100% | 78% | 60% | - | 30% | - | 30% |

Tab. 8: Vergleichende Darstellung des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und eines Schrankendefektes bei den 54 Patienten der Kontrollgruppe.
Die Zahlen, die in der Sparte "erhöhter IgG Index" in Klammern gesetzt sind, geben die Fälle an, in denen ein erhöhter IgG Index in Zusammenhang mit einem Schrankendefekt vorlag.

| | n | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index | Schranken-defekt |
|---|---|---|---|---|
| Polyneuropathien | 6 | - | 1 (1) | 2 |
| Diskusprotrusionen, mech. Wurzelreizsyndrome | 15 | 2 | 2 (1) | 6 |
| cerebr. Durchblutungs-störungen | 13 | - | 1 (1) | 7 |
| Kopfschmerzen | 7 | - | - | - |
| Varia | 13 | - | - | 3 |

Tab. 9: Vergleichende Darstellung des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und eines Schrankendefektes bei den 69 Patienten der Vergleichsgruppe.
Die Werte in Klammern geben die Fälle an, in denen oligoklonale Banden in Liquor und Serum gefunden wurden. Die Prozentzahlen können nicht als repräsentativ betrachtet werden, da die Fallzahlen zu gering sind, sie dienen lediglich der Veranschaulichung.

| | n | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index | Schranken-defekt |
|---|---|---|---|---|
| Zeckenbißinfektionen | 6 | 5 83% | 4 67% | 3 50% |
| Meningoenzephalitiden, Enzephalitiden und Cerebellitiden | 12 | 5 (42) | 5 42% | 6 50% |
| tuberkulöse Meningitiden | 3 | 2 (67%) | 2 67% | 3 100% |
| Myelitiden | 5 | 2 (40%) | 2 40% | 4 80% |
| Parasitosen | 3 | - | - | - |
| Radikulitiden | 8 | 3 (38%) | 3 38% | 8 100% |
| prim. ZNS Tumoren | 10 | 1(1) 10%(10%) | 4 40% | 7 70% |
| Metastasen im ZNS | 10 | 1(1) 10%(10%) | 4 40% | 4 40% |
| Meningeosis carc. | 2 | 1 (50%) | 2 100% | 2 100% |
| Varia | 10 | 3(1) 33%(10%) | 2 20% | 5 50% |

Tab. 10: Sensitivität und Spezifität des Nachweises oligoklonaler Banden, eines erhöhten IgG Indexes und pathologischer evozierter Potentiale bezogen auf die klinisch diagnostische Sicherheit bei der Gegenüberstellung verschiedener Patientenkollektive.
MS = Patienten mit MS, KG = Kontrollgruppe, MS I = sichere MS, Nicht MS = Kontrollgruppe + Vergleichsgruppe.
Die Spezifität der evozierten Potentiale konnte nicht errechnet werden, da die Untersuchung in der Kontroll- und Vergleichsgruppe nur in beschränktem Umfang durchgeführt war.

| | SENSITIVITÄT | | | SPEZIVITÄT | |
|---|---|---|---|---|---|
| | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index | path. EPs | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index |
| MS/KG | 0.92 | 0.80 | 0.82 | 0.96 | 0.93 |
| MS I/KG | 0.97 | 0.84 | 0.92 | 0.96 | 0.93 |
| MS/Nicht MS | 0.92 | 0.80 | 0.82 | 0.80 | 0.75 |

Tab. 11: Prädiktiver Wert der Untersuchungsparameter oligoklonale Banden bzw. erhöhter IgG Index bei der Gegenüberstellung verschiedener Patientenkollektive.
MS = Patienten mit MS, KG = Kontrollgruppe, MS I = sichere MS, Nicht MS = Kontrollgruppe + Vergleichsgruppe.

| | oligoklon. Banden | erhöhter IgG Index |
|---|---|---|
| MS/Nicht MS | 0.50 | 0.41 |
| MS I/Nicht MS | 0.51 | 0.38 |
| MS/KG | 0.85 | 0.70 |
| MS I/KG | 0.87 | 0.71 |

Tab. 12: Übersicht über die Zahl pathologischer Befunde (in %) verschiedener Arbeitsgruppen in klinisch unterschiedlichen Stadien (I,II,III) einer MS bei der Untersuchung folgender Parameter:

Oligoklonale Banden in der IEF des Liquors, erhöhter IgG Index (mit Angabe des jeweils verwandten oberen Normwertes), visuell evozierte Potentiale (VEPs), somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs), akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHPs) und gesamte evozierte Potentiale (Ges. EPs= VEPs + SEPs + AEHPs).

Von den einzelnen Untersuchern wurden dabei folgende Klassifikationen angewandt:

(a) = Klassifikation nach Mc Donald und Halliday (1977)
(b) = Klassifikation nach Mc Alpine (1961)
(c) = Kriterien von Schumacher et al. (1965)
(d) = eigene bzw. andere, nicht näher definierte Einteilungen

Folgende Abkürzungen wurden in der Tabelle verwandt:

aAB: auffälliger Augenbefund (z.B. Retrobulbärneuritis)
uAB: unauffälliger Augenbefund
EU: Befund bei der Erstuntersuchung
SU: Befund bei der Schlußuntersuchung nach 2 1/2 Jahren

1. Link und Müller (1971)
2. Mc Donald und Halliday (1977)
3. Paty et al. (1979)
4. Poloni et al. (1979)
5. Trojaborg und Petersen (1979)
6. Thompson et al. (1979)
7. Aminoff und Ochs (1981)
8. Livrea und Trojano (1981)
9. Trojaborg et al. (1981)
10. Büttner (1984)
11. Wolf (1983)
12. Matthews et al. (1982)
13. Kostulas und Link (1982)
14. Yamada et al. (1982)
15. Walsh et al. (1982)
16. Bartel et al. (1983)
17. Caroscio et al. (1983)
18. Ganes et al. (1983)
19. George et al. (1983)
20. Hutchinson et al. (1983)
21. Perkin et al. (1983)
22. Rochelli et al. (1983)
23. Eigene Daten

Tab. 12:

| | | | oligoklon. Banden | IgG Index | VEPs | SEPs | AEHPs | Gesamt EPs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | (d) | I-III | 94% | | | | | |
| 2. | (a) | I-III | | | 77% | | 77% | |
| 3. | (c) | I | 91% | | 90% aAB<br>52% uAB | | | |
| | | III | 37% | | | | | |
| 4. | (c) | I | 90% | 73% >0.7 | | | | |
| | | II | 27% | 33% | | | | |
| 5. | (b) | I | | | 96% | 86% | | 100% |
| | | II | | | 58% | 83% | | 92% |
| | | III | | | 20% | 50% | | 50% |
| 6. | (a) | I | 94% | | | | | |
| | | II | 89% | | | | | |
| | | III | 70% | | | | | |
| 7. | (b) | III | | | 65% | | | |
| 8. | (a,b) | I | 99% | 63% >0.68 | | | | |
| 9. | (a) | I | | | 95% | 75% | | 100% |
| | | II | | | 89% | 78% | | 94% |
| | | III | | | 50% | 60% | | 83% |
| 10. | (d) | I | | | | 62% | | |
| | | II | | | | 38% | | |
| | | III | | | | 38% | | |
| 11. | (d) | I-III | | 87% >0.6 | | | | |

(Fortsetzung s. nächste Seite)

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. | (b) | I | | | | 83% | 33% | 17% | 83% |
| | | II | | | | 67% | 20% | 13% | 67% |
| | | III | | | | 29% | 26% | 18% | 38% |
| 13. | (d) | I | 98% | | | | | | |
| 14. | (b) | I | | | | | 86% | | |
| | | II | | | | | 61% | | |
| | | I-III | | | | | 75% | | |
| 15. | (d) | I | | | | | | | 91% EU |
| | | | | | | | | | 98% SU |
| 16. | (b) | I | | | | 77% | 88% | 71% | 88% |
| | | II | | | | 59% | 67% | 40% | 75% |
| | | III | | | | 45% | 51% | 45% | 65% |
| | | I-III | | | | 58% | 61% | 48% | 75% |
| 17. | (b) | I | | 94% | | | | | |
| | | II | | 65% | >0.66 | | | | |
| | | III | | 68% | | | | | |
| 18. | (a,b) | I | 93% | | | | | | 93% |
| | | II | 91% | | | | | | 87% |
| | | III | 65% | | | | | | 65% |
| 19. | (a,b) | I | 100% | 100% | | | | | |
| | | II | 89% | 86% | >0.6 | | | | |
| | | III | 45% | 62% | | | | | |
| 20. | (a) | I | 80% | | | 87% | | | |
| | | II | 45% | | | 33% | | | |
| | | III | 55% | | | 15% | | | |
| 21. | (d) | I | 56% | 78% | | | | | |
| | | II | 45% | 46% | >0.85 | | | | |
| | | III | 29% | 32% | | | | | |

(Fortsetzung s. nächste Seite)

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. | (c) | I | 90% | | | | | |
| | | II | 69% | | | | | |
| 23. | (a,b) | I | 97% | 84% | 64% | 83% | 37% | 92% |
| | | II | 91% | 89% | 59% | 65% | 26% | 80% |
| | | III | 84% | 56% | 33% | 44% | 33% | 63% |
| | | I-III | 92% | 80% | 56% | 68% | 32% | 82% |

Abb. 1: Typischer Ausschnitt aus einem Gel nach IEF und Silberfärbung. Der pH Gradient (pH 3.5 bis 9.5) verläuft von rechts nach links.

Bei Patient 1 konnten im Liquor, nicht jedoch im zugehörigen Serum mehrere scharfe Banden (oligoklonale Banden) im alkalischen Bereich nachgewiesen werden.

Bei Patient 2 zeigten sich diskrete Banden in Liquor und Serum (negativer Befund)

Bei Patient 3: kein pathologischer Befund.

Abb. 2: Vergleich des Nachweises oligoklonaler Banden (■), eines erhöhten IgG Indexes (□) und pathologischer evozierter Potentiale (▨) in den verschiedenen klinischen Gruppen (I,II,III) der MS Klassifikationen nach Mc Donald und Halliday (Mc D.) bzw. nach Mc Alpine (Mc A.).
Die Höhe der Säulen repräsentiert den Prozentsatz, in dem oligoklonale Banden, ein erhöhter IgG Index und pathologische evozierte Potentiale (VEPs+SEPs+AEHPs) nachgewiesen wurden.

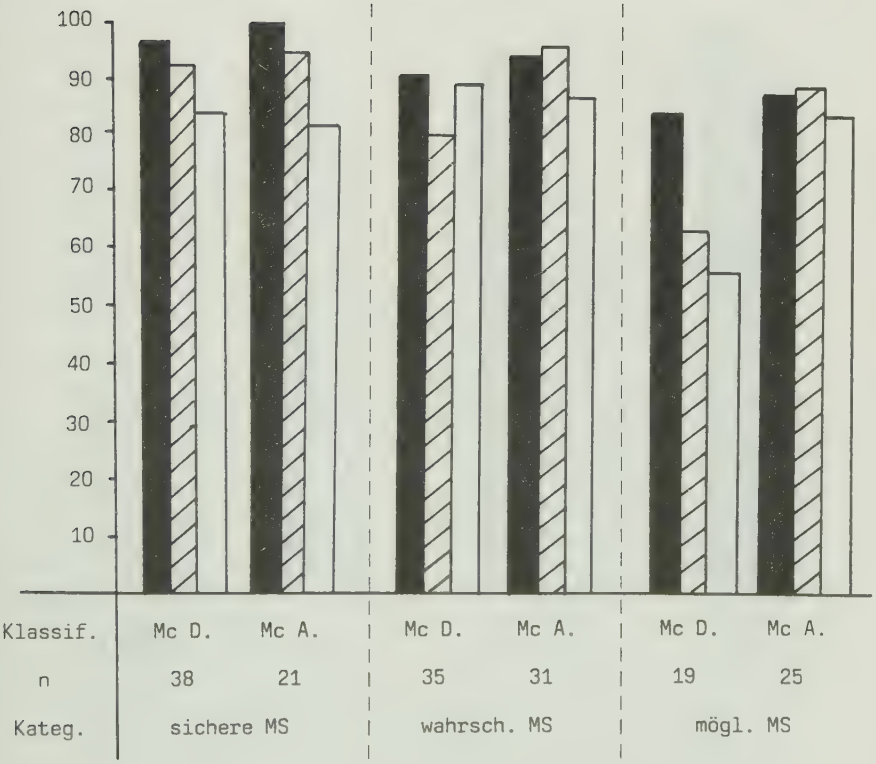


Abb. 3: Abhängigkeit der Bandenzahl von der Höhe des IgG Indexes. Werte über 0.7 (gestrichelte Linie) wurden als pathologisch angesehen, die Zahl der Patienten betrug 91.

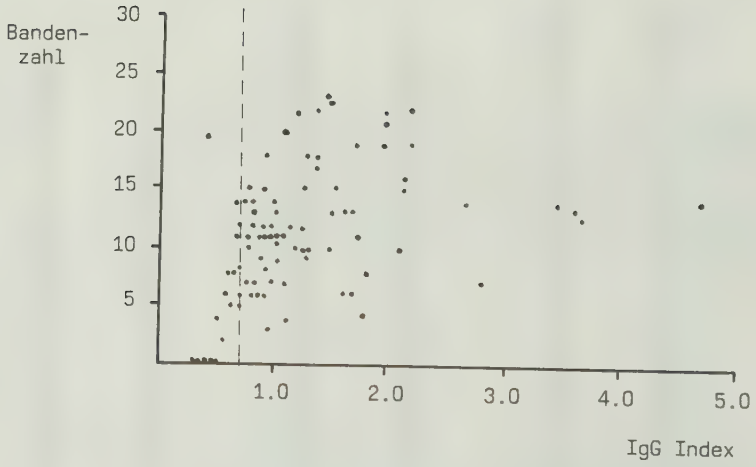


Abb. 4: Vergleich der Parameter oligoklonale Banden (■) und pathologische evozierte Potentiale (▨) zwischen Patienten des Gesamtkollektivs (n=92), der Gruppe mit klinisch spinaler Symptomatik (n=22) und der Gruppe mit klinisch und elektrophysiologisch nachgewiesener rein spinalen Verlaufsform (n=10).

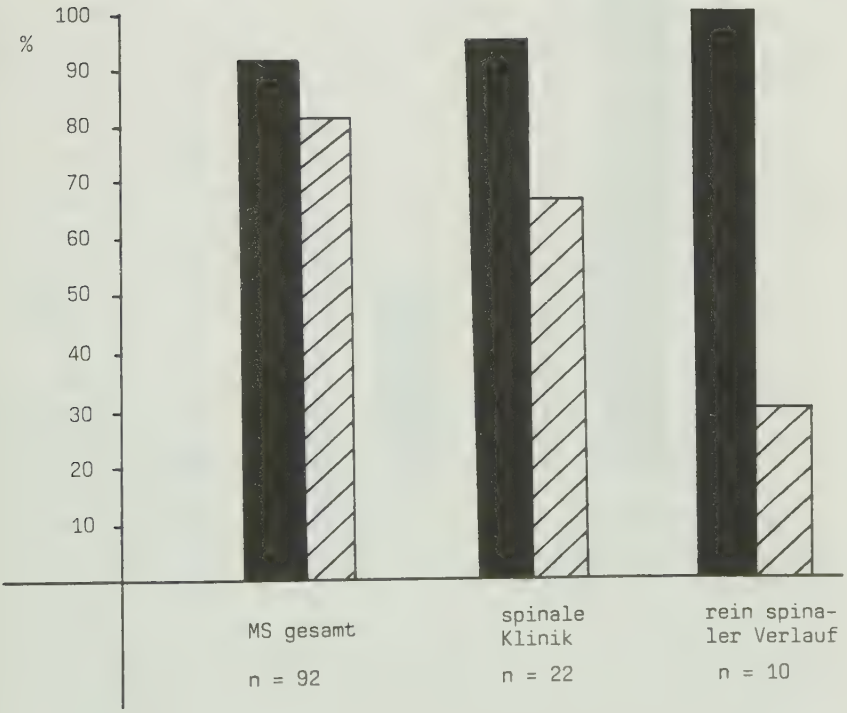
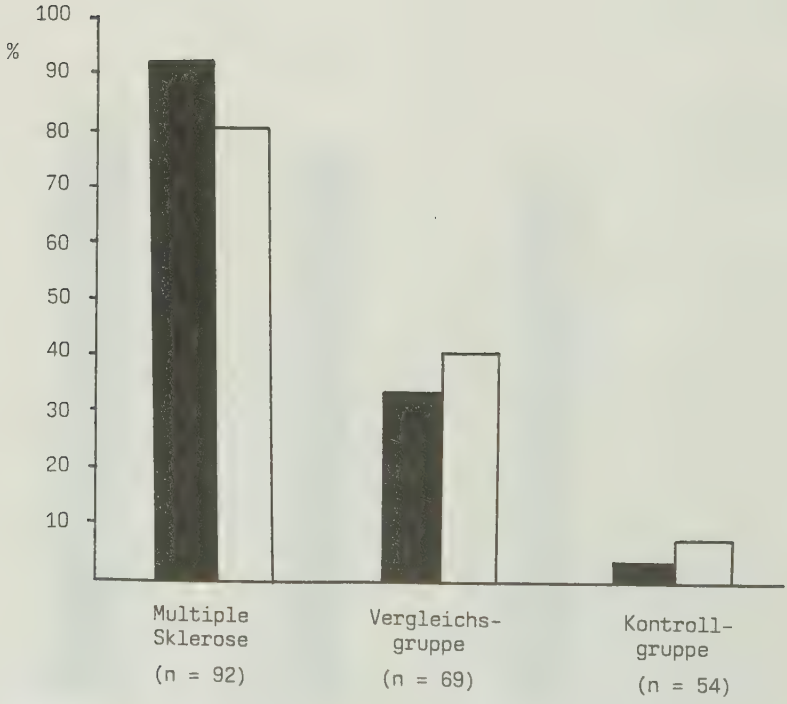


Abb. 5: Vergleichende Darstellung von oligoklonalen Banden (■) und einem erhöhten IgG Index (□) bei Patienten mit MS (n=92), den Patienten der Vergleichsgruppe (n=69) und den Patienten der Kontrollgruppe (n=54).
Die Höhe der Säulen repräsentiert den Prozentsatz, in dem die einzelnen Parameter pathologisch waren.



## 6. Diskussion

### 6.1. oligoklonale Banden

Viele Autoren haben den Nachweis oligoklonaler Banden in der isoelektrischen Fokussierung des Liquors (IEF) als Diagnostikhilfe bei multipler Sklerose (MS) beschrieben. George et al. (1983) hielten die Darstellung oligoklonaler Banden für den zuverlässigsten Nachweis einer erhöhten IgG Synthese, andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Poloni et al. 1979, Keir et al. 1982, Rochelli et al. 1983).

Zur Darstellung oligoklonaler Banden stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, die unterschiedliche Ergebnisse erzielen. Beim Vergleich dieser Techniken stellte Johnson (1980) mithilfe der IEF weniger atypische oder nicht eindeutige Banden fest als mithilfe der Agarose-Gelelektrophorese. Delmotte und Gonsette (1977) wiesen mithilfe der IEF bei 91% von Patienten mit MS oligoklonale Banden nach, mithilfe der Agar-Gelelektrophorese gelang ihnen dieser Nachweis nur bei 65% der Patienten. Wie in der Einleitung zu dieser Arbeit schon erwähnt, besteht Übereinstimmung darüber, daß der Nachweis oligoklonaler Banden nicht spezifisch für MS ist (Johnson et al. 1977, Siden 1980, Kostulas und Link 1982, Rochelli et al. 1983). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen diese Tatsache deutlich, obwohl nach rein statistischen Berechnungen die Spezifität des Nachweises oligoklonaler Banden gegenüber der Kontrollgruppe größer als 0.95 war (s. auch Abb. 5).

Über das Auftreten oligoklonaler Banden im Verlauf einer MS bzw. über ihr Erscheinen bei Remissionen und Exazerbationen wurden ebenfalls zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Zum Teil wurden dabei konstante Zahl und Muster der Banden festgestellt (Olsson und Link 1973, Iivainen et al. 1981, Kostulas und Link 1982), wobei Olsson et al. allerdings über geringe Veränderungen in der Intensität einzelner Banden berichten. Tourtellotte et al. (1980) stellten bei der Untersuchung von Patienten vor und nach einer Behandlung mit ACTH bzw. Steroiden fest, daß Zahl und Muster der Banden konstant blieben, während die Intensität reduziert wurde. Thompson et al. (1983) berichten jedoch über eine Langzeituntersuchung von Patienten, bei denen im Verlauf von Jahren Veränderungen im Bandenmuster eintraten, während

Delmotte und Gonsette (1977) eine völlige Übereinstimmung des Bandenmusters bei den einzelnen Patienten auch über Jahre hinweg beobachteten. Ein einheitliches Bandenmuster mehrerer Patienten konnten sie jedoch nicht feststellen, was sich absolut mit unseren eigenen Beobachtungen deckt.
Mattson et al.(1980) untersuchten verschiedene Plaques aus dem Gehirn eines MS Patienten und stellten sogar zwischen diesen Plaques verschiedene Bandenmuster fest. Obwohl einige Banden übereinstimmten, schlossen sie daraus, daß in den einzelnen Arealen von MS Gehirnen verschiedene Antikörper produzierende Zellklone vorhanden sind. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Banden bzw. ihrer Zahl und dem klinischen Erscheinungsbild wurde von allen Untersuchern verneint (Poloni et al. 1979, Perkin et al. 1983, Rochelli et al. 1983) und wurde auch im Rahmen unserer eigenen Untersuchungen nicht festgestellt. Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit bereits veröffentlichten ergaben sich gute Korrelationen (s. Tab.12). So konnten wir bei annähernd 100% der Patienten mit sicherer MS und bei über 90% mit wahrscheinlicher MS oligoklonale Banden nachweisen, bei Patienten mit möglicher MS in über 80% der Fälle. Diese Ergebnisse waren weitgehend unabhängig von der klinischen Klassifikation. Nahezu identische Ergebnisse fanden George et al.(1983), die ebenfalls bei 100% der Patienten mit sicherer MS und bei 89% mit wahrscheinlicher MS oligoklonale Banden nachwiesen. Mehrere Autoren erzielten Werte zwischen 90 und 95% bei Patienten mit sicherer MS (Link und Müller 1971, Poloni et al. 1981, Thompson et al. 1979, Paty et al. 1979, Iivainen et al. 1981, Rochelli et al. 1983). Laterre et al.(1970) konnten oligoklonale Banden bei 79% der Patienten aller Kategorien feststellen, bei uns lag dieser Wert mit etwa 90% höher. Lediglich Schuller und Sagar (1983) fanden nur bei 52% aller MS Patienten oligoklonale Banden im Liquor, was aber aufgrund der angewandten, wenig sensitiven Methode durchaus erklärbar ist. Es wurde hier konzentrierter Liquor auf einer Acetatfolie elektrophoretisiert, die oben erwähnten Autoren und auch wir haben wesentlich sensitivere Methoden angewandt (z.B. IEF in Dünnschicht-Polyacrylamidgelen). Diese, der Agarose- und Acetatelektrophorese überlegene Verfahren (Delmotte und Gonsette 1977, Laurenzi und Link 1979) wurde mit einer hoch sensitiven Versilberungsmethode zur Darstellung der Proteine kombiniert, wodurch sich die Sensitivität gegenüber einer herkömmlichen

Coomassie Färbung etwa um den Faktor 100 steigern läßt (Merrill et al. 1981).

In der Kontrollgruppe wurden bei 54 Patienten nur in zwei Fällen oligoklonale Banden nachgewiesen (4%), ein Ergebnis, das über dem von Poloni et al.(1979) ermittelten liegt, die den Nachweis oligoklonaler Banden bei 1.5% der Patienten mit neurologischen Erkrankungen außer MS erbracht hatten. Dieser niedrige Wert ist umso erstaunlicher, da die Autoren alle neurologischen Erkrankungen außer MS in ihrer Kontrollgruppe erfasst hatten, also auch Erkrankungen, bei denen nach Art ihrer Genese eine immunologische Abwehrreaktion nicht ausgeschlossen werden konnte. Diese letzte Gruppe haben wir unter der Bezeichnung "Vergleichsgruppe" separat betrachtet und fanden dabei bei 33% der Patienten oligoklonale Banden im Liquor. Diese Patienten hatten hauptsächlich Erkrankungen, die in der Literatur in Zusammenhang mit dem Auftreten oligoklonaler Banden beschrieben sind wie (Meningo-) Enzephalitiden, (Meningo-) Radikulitiden, tuberkulöse Meningitiden, Meningeosis carcinomatosa, Myelopathien mit z.T. unbekannter Genese, ZNS-Tumoren, cerebrale Metastasierung wie auch cerebrale Gefäßprozesse (Siden und Kjellin 1979, Kostulas und Link 1982), wobei letztgenannte Autoren mit einer Nachweisquote für oligoklonale Banden bei 72% von Patienten mit infektiösen Erkrankungen des ZNS und bei 23% der übrigen neurologischen Erkrankungen etwa die Werte publiziert haben, die im Rahmen unserer Ergebnisse liegen (s. Tab. 8 und 9). Eine schlüssige Erklärung für die Diskrepanz der in der Literatur und auch in der vorliegenden Untersuchung beschrieben relativ hohen Anteile an Liquores mit oligoklonalen Banden bei Patienten, die keine MS hatten und den sehr niedrigen Werten von Poloni et al.(1979) ist derzeit nicht möglich.

Bei drei Patienten der Vergleichsgruppe wurden sowohl im Liquor als auch im Serum oligoklonale Banden festgestellt. Dabei handelte es sich um jeweils einen Patienten mit einem Plasmocytom und einer benignen Gammopathie, sowie um einen Patienten mit einer nicht näher definierten Raumforderung im Bereich der hinteren Schädelgrube. Poloni et al. (1979) beschreiben bei 7% der untersuchten Patienten oligoklonale Banden in Liquor und Serum, hauptsächlich bei Polyneuritiden, Polyradikulitiden und multiplen Myelomen. Siden (1980) berichtet ebenfalls über Patienten mit oligoklonalen Banden in Liquor und Serum, die größten-

teils an benignen Gammopathien oder Plasmocytomen litten. Diese Ergebnisse von Siden decken sich mit den unseren, während sich zu den Ergebnissen von Poloni et al. wieder eine deutliche Diskrepanz zu zeigen scheint, wobei hier unterschiedliche Standpunkte der Diagnosestellung die Diskrepanz erklären können.

6.2. erhöhter IgG Index

Tourtellotte (1970) stellte bei 80% von Patienten mit sicherer MS sowohl eine Erhöhung des Quotienten IgG/Gesamtprotein, als auch des Quotienten IgG/Albumin fest. Um Schwankungen in der Serumkonzentration von Albumin und IgG auszugleichen, entwickelten Delpech und Lichtblau (1972) den IgG Index, der den Quotienten von IgG/Albumin in Liquor und Serum vergleicht. Link und Tibbling (1977) stellten bei 88% von Patienten mit sicherer MS einen erhöhten IgG Index fest, Hershey und Trotter (1979) bei 91%.
Verschiedene Autoren versuchten, die Höhe des IgG Indexes in Beziehung zum Verlauf und zur Dauer der Erkrankung zu bringen (Olsson et al. 1973, Hershey und Trotter 1979.,Livrea et al. 1981, Schuller und Sagar 1983, Verjans et al. 1983), teils konnten sie eine Korrelation feststellen,teils war kein Zusammenhang der Parameter zu erkennen. In der vorliegenden Untersuchung konnte zwar eine Abhängigkeit eines erhöhten IgG Indexes von der Sicherheit der Diagnose, jedoch ebenfalls kein direkter Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Höhe des IgG Indexes festgestellt werden. Die Mittelwerte sind zwar bei Verläufen von bis zu fünf Jahren deutlich höher als bei Verläufen von bis zu einem Jahr oder von fünf bis zu zehn Jahren, doch kann wegen der großen Variationsbreite keine Aussage gemacht werden (s. Tab. 5). Es scheint lediglich, daß bei sehr langem Verlauf der IgG Index seltener pathologisch erhöht ist und daß bei auffälligen Werten eine Erhöhung nicht in dem Maße besteht, wie bei den übrigen Gruppen.
Stendahl-Brodin und Link (1980) beobachteten, daß ein günstiger Verlauf der Erkrankung häufig mit einem unauffälligen, ein schwerer Verlauf dagegen mit einem erhöhten IgG Index verbunden war. Ebenso stellten Olsson und Link (1973) die höchsten IgG Werte bei Patienten mit schwerem Verlauf und frühem Erkrankungsbeginn fest, während Patienten mit sehr leichtem Verlauf auch nach einer Erkrankungsdauer von zehn Jahren und mehr die niedrigsten IgG Werte aufwiesen. Link und Müller

(1971) beobachteten einen erhöhten IgG Wert bei 62% der Patienten mit und bei 83% ohne Exazerbation im vorausgegangenen Monat.
In unserer Untersuchung fand sich ein erhöhter IgG Index in der Klassifikation nach Mc Alpine in allen Gruppen bei über 80% der Patienten, in der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday war ebenfalls in über 80% der Fälle in den Gruppen "sichere" und "wahrscheinliche" MS ein erhöhter IgG Index nachweisbar. Vergleichbare Werte werden auch in der Literatur genannt: beispielsweise fanden Poloni et al.(1979) bei 73% und Caroscio et al.(1983) bei 76% der Patienten mit MS einen erhöhten IgG Index wenn alle Stadien der Erkrankung miteinbezogen wurden.
Im Gegensatz dazu fand sich bei den Patienten, die nach der Klassifikation von Mc Donald und Halliday in die Gruppe "mögliche" MS eingestuft worden waren, nur bei 56% ein erhöhter IgG Index. Die Diskrepanz der Werte mag daran liegen, daß in der vorliegenden Arbeit die Kategorien "mögliche" und "verdächtige" MS zusammengefasst beurteilt worden waren (s. unter 2.1.1.2.) und die Kriterien für eine "verdächtige" MS bei Mc Donald sehr weit gefasst sind. Es war daher möglich, Patienten unter dieser Gruppe zu erfassen, die über eine einmalige Episode berichteten, die neurologisch auf eine einzelne Läsion zurückzuführen war. Da Mc Alpine strengere Kriterien auch für den Verdacht auf MS stellt, ist notwendigerweise auch die Gesamtpopulation der MS Patienten nach der Klassifikation von Mc Alpine kleiner. Im Gegensatz zu dem zahlenmäßigen Unterschied beider Klassifikationen in der vorliegenden Arbeit stehen die Ergebnisse von George et al. (1983), die in beide Klassifikationen dieselbe Anzahl von Patienten einstuften, Verschiebungen bestanden lediglich zwischen den einzelnen Stadien. Mc Donald und Halliday (1977) stuften hingegen nach ihrer Klassifikation 73 Patienten ein, bei denen zumindest der Verdacht auf eine MS bestand, konnten jedoch von diesen nur 51 Patienten nach den Kriterien von Mc Alpine als MS Fälle einstufen. In der vorliegenden Untersuchung hatten viele Patienten erst einen kurzen Verlauf der Symptome und konnten daher nach der Klassifikation von Mc Alpine nicht in demselben Maße miteinbezogen werden wie in der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday.

### 6.2.1. erhöhter IgG Index als Folge eines Schrankendefektes

In der Kontrollgruppe wurde bei 4 von 54 Patienten ein erhöhter IgG Index nachgewiesen, der in drei Fällen mit einem Schrankendefekt einherging. So konnte die Erhöhung des IgG Indexes entweder Folge einer erhöhten IgG Synthese innerhalb des ZNS sein oder der Schrankendefekt war als Ursache der Erhöhung anzusehen. Als Möglichkeit der Differenzierung zwischen Schrankendefekt und/oder gesteigerter IgG Synthese bietet sich unter anderem die Darstellung oligoklonaler Banden im Liquor an (Tourtellotte und Ma, 1978). So konnte in der vorliegenden Arbeit bei den drei oben erwähnten Patienten, die neben einer Erhöhung des IgG Indexes auch einen Schrankendefekt aufwiesen, in keinem Fall eine autochthone IgG Produktion durch den Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor bestätigt werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß nur eine klonal begrenzte Immunantwort im Liquor erfasst wurde, eine homogene humorale Immunantwort von der Methodik her jedoch nicht festgestellt werden kann. Eine solche homogene autochthone IgG Produktion könnte nur durch die ebenfalls von Tourtellotte und Ma (1978) vorgeschlagene Untersuchung mit radioaktiv markiertem Immunglobulin festgestellt werden, die nur auf sehr eng umrissene Fragestellungen begrenzt werden sollte.

In Übereinstimmung mit der Literatur wurde bei Patienten mit MS in 10% der Fälle ein Schrankendefekt festgestellt (Tourtellotte 1970: etwa 20%, Livrea et al. 1981: 14%), wobei erstgenannter Autor aber eine massivst gestörte Schrankenfunktion als Gegenargument für die Diagnose einer MS sieht (Tourtellotte und Ma, 1978). Dabei muß berücksichtigt werden, daß nach eigenen Untersuchungen bei der Kontrollgruppe ein Schrankendefekt in etwa 33% der Fälle vorlag.

### 6.2.2. Verhältnis von oligoklonalen Banden und erhöhtem IgG Index zum Liquorzellbild

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich beim Vergleich zwischen Liquorzellbild und dem Nachweis oligoklonaler Banden in der IEF, daß bis auf einen Fall mit lymphoid-monocytärer Reaktion in allen Fällen, in denen eine Plasma- bzw. Lymphoidzellreaktion vorlag, auch oligoklonale Banden gefunden wurden. Im Gegensatz dazu konnten Plasmazellen im Liquor nur bei etwa 50% der Patienten nachgewiesen werden, die klinisch nach den Kriterien von Mc Donald und Halliday als MS diagnostiziert worden waren, und bei denen sich auch oligoklonale Banden im Liquor zeigten.
Diese Ergebnisse entsprechen denen von Thompson et al.(1979), wo der Nachweis oligoklonaler Banden in allen Fällen mit Plasmazellbeteiligung oder atypischen Lymphozyten beschrieben wird, jedoch stellten diese Autoren nur bei etwa 20% der Patienten mit einer MS Plasmazellen bzw. atypische Lymphozyten fest, bei etwa 35% der Patienten fanden sie außerdem eine leichte Pleozytose. Von den meisten Autoren wurde lediglich die Zellzahl mit dem Auftreten von oligoklonalen Banden bzw. eines erhöhten IgG Indexes verglichen, meist stellten sie eine Korrelation dieser Parameter fest, die häufig jedoch nicht signifikant war (Olsson und Link 1973, Siden und Kjellin 1979, Reunanen und Ilonen 1982, Perkin et al. 1983). Wir haben, da die Zellzahl nicht in allen Fällen dokumentiert war, diesen Parameter nicht in unsere Untersuchungen miteinbezogen. Dies sehen wir nach der zitierten Literatur nicht als Nachteil an, da durchaus eine normale Zellzahl wie auch eine Pleozytose mit der Diagnose einer MS vereinbar ist und keinerlei diagnostische Relevanz hat. Lediglich eine sehr hohe Zellzahl schließt eine MS eher aus (Walsh et al.,1983). Dies war in keinem Fall, den wir in die MS Gruppe aufgenommen hatten, dokumentiert.

## 6.3. Evozierte Potentiale (EPs)

Evozierte Potentiale sind in der Diagnostik der Entmarkungskrankheiten zu einem wichtigen Diagnosekriterium geworden, auch wenn für MS keine Spezifität besteht (Mc Donald und Halliday, 1977). Jedoch können, was gerade bei der MS Diagnostik außerordentlich wichtig ist, klinisch inapparente Läsionen aufgedeckt werden (Dichgans 1982, Mauguiere 1983, Phillips et al. 1983), wobei mit zunehmender klinischer Sicherheit der Diagnose häufiger pathologische evozierte Potentiale beobachtet werden können. So stellten Trojaborg und Petersen (1979) in 96% der Fälle mit sicherer MS, in 58% mit wahrscheinlicher MS und in 20% mit möglicher MS pathologisch verlängerte Latenzen der visuell evozierten Potentiale (VEPs) fest, pathologische somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) in 86% bzw. in 83 und 50%. Die besten Ergebnisse erzielten diese Autoren durch eine Kombination beider Untersuchungsmethoden, nämlich 100% bzw. 92 und 50%. Auch in der vorliegenden Untersuchung waren in der Gruppe der Patienten mit sicherer MS pathologische EPs häufiger als in den beiden übrigen Gruppen, wobei dieses Phänomen bei allen Stimulationsformen nachzuweisen war (s. Tab. 12).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Nachweises oligoklonaler Banden in der IEF des Liquors, die unabhängig von den Klassifikationen nach Mc Donald und Halliday bzw. nach Mc Alpine in etwa demselben Prozentsatz nachgewiesen werden konnten und bei denen mit den in der Literatur genannten Ergebnissen zum größten Teil Übereinstimmung besteht, zeigen die Prozentsätze, in denen pathologische EPs (VEPs, SEPs, Gesamt EPs) in den beiden Klassifikationen auftraten, eine deutliche Differenz. Nach unseren Ergebnissen hatten etwa 80% der Patienten, die nach der Klassifikation von Mc Donald und Halliday als MS irgendeiner Kategorie diagnostiziert werden konnten, pathologische EPs, davon lagen bei etwa 55% der Patienten pathologische VEPs und bei etwa 70% pathologische SEPs vor. Nach der Klassifikation von Mc Alpine lagen die entsprechenden Anteile bei etwa 95% (Gesamt EPs) bzw. 55% (VEPs) und 70% (SEPs). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen werden in der Literatur meist etwas höhere Werte angegeben, die jedoch aufgrund der häufig unterschiedlichen klinischen Gruppen und Patientenkollektive, die häufig selektioniert waren, nicht direkt verglichen werden können (Trojaborg et al. 1981, Matthews et al. 1982, Walsh et al. 1982). Die Autoren jedoch, die

die Patientengruppierung nach denselben Prinzipien wie wir durchführten, berichten über Ergebnisse, die mit den unseren vergleichbar sind. So lagen bei Trojaborg und Petersen (1979) die durchschnittlichen Werte pathologischer VEPs mit 58% und pathologischer SEPs mit etwa 70% im Bereich unserer Ergebnisse. Ganes et al.(1983) ermittelten dieselbe Sensitivität für EPs wie wir in der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday (s. Tab. 12).

Werden nur die Gruppen "sichere" und "wahrscheinliche" MS zum Vergleich herangezogen, stehen unsere Ergebnisse in gutem Einklang mit den von Yamada et al.(1982) und Trojaborg et al.(1981) für die pathologischen SEPs ermittelten Werte. Hingegen berichten die letztgenannten Autoren bei den VEPs mit über 90% pathologischer Ergebnisse in diesen beiden Gruppen über wesentlich höhere Ergebnisse als wir (etwa 60% nach Mc Donald und Halliday und etwa 70% nach Mc Alpine), die auch mit den früheren Ergebnissen dieser Gruppe in etwa übereinstimmen (Trojaborg und Petersen, 1979). Ebenso berichten Walsh et al.(1982) mit 84% pathologischer VEPs bei Patienten mit sicherer MS über deutlich höhere Werte als wir (64% in der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday, 75% in der Klassifikation nach Mc Alpine). Aminoff und Ochs (1981) beobachteten bei ihren Untersuchungen zwischen den Gruppen "sichere" und "mögliche" MS bei den pathologischen VEPs eine Differenz von mehr als 50%. Sie führten dies auf die möglicherweise nur geringe Zahl an Patienten dieser letzten Gruppe zurück, die wirklich eine MS hatten. Ebenso sahen sie als möglichen Grund die eventuell geringere Beteiligung der vorderen Sehbahnen in diesem frühen Stadium und die ungenügende Sensitivität der angewandten Untersuchungsmethode. Vorallem der letzte Grund scheint jedoch nicht zuzutreffen, da bei über 40% der Patienten unserer Untersuchung pathologische VEPs festgestellte wurden, obwohl anamnestisch kein Hinweis auf eine abgelaufene Retrobulbärneuritis (RBN) vorlag. Im Gegensatz zu Bynke et al.(1977), die bei 16% der von ihnen untersuchten Patienten ohne Hinweis auf eine RBN pathologische VEPs fanden, konnten Paty et al.(1979) dies sogar bei über 50% ihrer Patienten feststellen. Trojaborg und Petersen (1979) fanden bei Patienten mit sicherer MS und bekannter RBN in etwa 95% der Fälle, bei sicherer MS ohne bekannte RBN in 85% der Fälle pathologische VEPs. Die Tendenz, daß sich bei guter Vergleichbarkeit der Gruppen nach der klinischen Einstufung auch etwa gleiche Anteile an pathologischen SEPs

in der Literatur und in unseren Ergebnissen feststellen lassen, pathologische VEPs in der Literatur jedoch durchschnittlich über unseren Ergebnissen liegen, setzt sich in den Untersuchungen von Mc Donald und Halliday (1977) und Matthews et al.(1982) fort. Eine Erklärung für diese Diskrepanz könnte in dem viel höheren Anteil an spinalen Verlaufsformen liegen (ca. 20% in unserer Untersuchung), jedoch sind genaue Vergleiche hier nicht möglich, da keiner der oben genannten Autoren diese Gruppe gesondert beobachtet hat. Neben dieser Erklärungsmöglichkeit für die Diskrepanz pathologischer VEP Befunde muß generell berücksichtigt werden, daß die Einteilung der Patienten in die klinisch definierten Gruppen in hohem Maße von der Auslegung des einzelnen Untersuchers abhängig ist (s.u.). Trotz dieser, schon durch die Klassifikation der Patientengruppen möglichen Ursachen für die Streuung der Ergebnisse der verschiedenen Untersucher zueinander, sind die Ergebnisse dahingehend einheitlich, daß bei allen Untersuchern, wie auch in der vorliegenden Arbeit, die Sensitivität sämtlicher pathologischer EPs mit der Sicherheit der klinischen Diagnose zunimmt (s.Tab. 12).

## 6.4. Vergleich der Untersuchung mit evozierten Potentialen und der IEF des Liquors

Beim Vergleich der Untersuchungsparameter war die Sensitivität in dieser Arbeit bei nahezu allen Patientengruppen mit MS in beiden Klassifikationen für oligoklonale Banden höher als für pathologische EPs (s. Abb. 2). Die Arbeit von Ganes et al.(1983) bestätigt dieses Ergebnis teilweise, während andere Autoren über einen höheren Prozentsatz pathologischer EPs gegenüber dem Nachweis oligoklonaler Banden berichten (Bynke et al. 1977, Trojaborg et al. 1981). Von allen Autoren wird jedoch die größte Inzidenz pathologischer Parameter in den Fällen mit sicherer MS gesehen, die geringste hingegen bei Patienten, bei denen lediglich der Verdacht auf eine MS bestand. Diese Ergebnisse finden sich auch in der vorliegenden Untersuchung wieder (s. Tab. 12).
Ganes et al.(1983) stellten für die alleinige Betrachtung des Liquors dieselbe Validität fest, wie für die Untersuchung aller EPs, Trojaborg et al.(1981) zogen Liquoranomalitäten und pathologische EPs zur

Diagnosesicherung in Betracht und nahmen daraufhin eine Umgruppierung ihrer Patienten vor. Der Anteil der Patienten mit sicherer MS stieg bei ihrer Untersuchung von 25 auf 35%, derer mit wahrscheinlicher MS von 23 auf 32%, während der Anteil der Patienten mit möglicher MS von 52 auf 31% zurückging.

Bemerkenswert ist auch die Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen von Hutchinson et al.(1983) im Bezug auf das Auftreten pathologischer EPs bzw. oligoklonaler Banden in den Kategorien "mögliche" und "verdächtige" MS der Klassifikation nach Mc Donald und Halliday. Wie auch bei uns fand sich in der erwähnten Arbeit bei sonst vergleichbarer Häufigkeit an oligoklonalen Banden bzw. pathologischer EPs in den untersten Gruppen eine erheblich geringere Häufigkeit an pathologischen EPs verglichen mit dem Nachweis oligoklonaler Banden in der IEF des Liquors.

Wie bereits erwähnt fanden wir im Gesamtkollektiv der Patienten mit einer MS eine höhere Sensitivität für oligoklonale Banden in der Liquorelektrophorese als für die abgeleiteten Potentiale zusammen. Dieser Unterschied wird noch deutlicher, wenn beide Parameter bei Patienten verglichen werden, die nach klinischen Kriterien eine spinale Form einer MS zeigten (s. Abb. 4). Am auffälligsten wird diese Diskrepanz jedoch in den Fällen, wenn unter zusätzlichem Einsatz apparativer Diagnostika supraspinale Herde ausgeschlossen wurden. Während oligoklonale Banden in allen Fällen nachgewiesen werden konnten, fielen die EPs nur bei 30% der Patienten pathologisch aus. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der veröffentlichten Literatur ist nicht möglich, da diese Untergruppen bisher nicht gesondert betrachtet worden sind.

## 6.5. Kritische Zusammenfassung der Diagnostik einer multiplen Sklerose

Die Maxime, die Diagnose einer MS rein nach klinischen Gesichtspunkten zu stellen, war auch Basis dieser Untersuchung, da die Einteilungen nach Mc Donald und Halliday bzw. nach Mc Alpine auf rein klinischen Kriterien zur Lokalisation der Läsionen und zum Verlauf der Erkrankung beruhen.

Diese Grundregel soll nicht in Frage gestellt werden - sie wird es auch in der aufgeführten Literatur nicht - jedoch sollte geprüft werden, ob in grenzwertigen Fällen die klinische Diagnose durch den zusätzlichen Einsatz apparativer Diagnostik unterstützt bzw. abgeschwächt werden kann und ob die vorhandenen klinischen Einteilungsverfahren für eine wissenschaftliche Betrachtung weiterhin anwendbar sind.

Im Laufe der Datenerhebung zur vorliegenden Untersuchung fiel vorallem bei der wiederholten Kontrolle zur Richtigkeit der Einstufung einzelner Patienten in die verschiedenen Diagnosegruppen immer wieder auf, wie diese Einteilung von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig ist, die, wie oben bereits erwähnt, ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse der einzelnen Untersucher sein kann. Diesen schwerwiegenden, nicht weiter verfolgbaren Schwachpunkt der bisherigen Einteilungsverfahren sehen auch Bartel et al.(1983) und Poser et al.(1983). Sie versuchen, einerseits durch eine exakte Definition der grundlegenden Begriffe wie Läsion, Schub und Remission, diese weitgehend der subjektiven Beurteilungsmöglichkeit zu entziehen, andererseits stellen beide Gruppen eine klare Klassifikation zur MS Diagnostik auf. Zur Diagnose einer sicheren MS gehören beispielsweise mindestens zwei Remissionen und Rückfälle und zwei unabhängige Läsionsherde, wobei diese klinisch oder paraklinisch nachgewiesen werden können (z.B. mittels evozierter Potentiale). Die Diagnose wird durch den Nachweis einer autochthonen IgG Produktion unterstützt (erhöhter IgG Index, oligoklonale Banden in der IEF des Liquors).

In ihrer Einfachheit und Klarheit ist die Klassifikation nach Poser et al.(1983) sowohl zur wissenschaftlichen Dokumentation - hier vorallem wegen reduzierter subjektiver Auslegungsmöglichkeiten - wie auch in der Klinik anwendbar - hier vorallem, da klinische, paraklinische und Laborparameter an richtig bewerteter Stelle in die Diagnose einge-

bracht werden können.
Wir sollten uns jedoch vergegenwärtigen, daß aus den verschiedensten Gründen häufig nicht die Sicherung, sondern der Ausschluß einer MS im Vordergrund steht. Auch wenn nach Ganes et al.(1983) die zusammenfassende Beurteilung aller EPs die gleiche diagnostische Relevanz besitzt wie der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, so ist dies nach der vorliegenden Arbeit zumindest fragwürdig. Eindeutig geht aus den erhobenen Daten jedoch hervor, daß zum Ausschluß einer MS die IEF des Liquors die Methode der Wahl ist, da hier einerseits ein positiver Nachweis oligoklonaler Banden auch bei klinisch nur vermuteter MS in etwa 85% der Fälle zu führen war, wodurch eine Sensitivität wie bei keiner anderen Methode in dieser klinisch unsichersten Gruppe erreicht wird. Diese Patientengruppe ist es jedoch auch, in der von apparativen und labortechnischen Untersuchungen diagnostische Hilfestellung erwartet wird. Daß die Sensitivität von 0.85 in dieser Gruppe glaubhaft ist, zeigt die extrem hohe Sensitivität von 0.97 bei klinisch sicheren Fällen. Andererseits liegen die falsch positiven Ergebnisse in der Kontrollgruppe bei 4%, sodaß die statistische Spezifität beim Vergleich mit dieser Gruppe mit einem Wert von 0.96 ebenso günstig ist. Diese beiden Werte, die auch in die Berechnung des prädiktiven Wertes aufgenommen sind, machen die IEF des Liquors zur aussagefähigsten Zusatzuntersuchung, wenn es um die Diagnose bzw. den Ausschluß einer MS geht. Statistisch wird diese hohe Aussagekraft durch den sehr günstigen prädiktiven Wert von 0.85 belegt.

## 7. Zusammenfassung

Bei 215 Patienten, die zwischen Juli 1982 und Oktober 1983 in der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen lumbalpunktiert worden waren, wurden die Ergebnisse der Liquoruntersuchung, besonders die der isoelektrischen Fokussierung (IEF) des Liquors, mit den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchung mittels evozierter Potentiale (EPs) verglichen. Die Patienten wurden dabei anhand der Klassifikationen von Mc Alpine (1961) bzw. von Mc Donald und Halliday (1977) in drei Gruppen eingeteilt.

92 Patienten, auf die nach den genannten Klassifikationen zumindest der Verdacht auf eine multiple Sklerose (MS) bestand, wurden in die Gruppe der MS Patienten aufgenommen und verschiedenen Stadien der Erkrankung, die in den Klassifikationen definiert waren, zugeordnet. Die Kontrollgruppe umfasste 54 Patienten mit neurologischen Erkrankungen, bei denen eine Beteiligung des Immunsystems unwahrscheinlich war, während weitere 69 Patienten der Vergleichsgruppe zugeordnet wurden. Diese Gruppe umfasste Patienten, bei denen eine Beteiligung des Immunsystems erwartet werden konnte.

Innerhalb der Gruppe der MS Patienten wurde das Auftreten von Liquoranomalitäten, wie der Nachweis oligoklonaler Banden in der Liquor IEF, eines erhöhten IgG Indexes und von Plasmazellen im Liquorzellpräparat mit dem Nachweis pathologischer evozierter Potentiale (visuell, somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale - VEPs, SEPs,AEHPs) zwischen den einzelnen Stadien der Erkrankung verglichen.

Bei Patienten mit klinisch sicherer MS waren oligoklonale Banden in über 95% der Fälle nachweisbar, bei wahrscheinlicher MS in über 90%, unabhängig davon, welche der beiden Klassifikationen zugrunde lag. Die Gesamt EPs (VEPs+SEPs+AEHPs) waren bei sicherer MS mit über 90%, bei wahrscheinlicher MS mit über 80% deutlich weniger sensitiv, wobei sich eine deutliche Abhängigkeit von der klinischen Einteilung ergab. Bei den klinisch unsicheren Stadien der Erkrankung waren oligoklonale Banden noch in etwa 85% der Fälle nachweisbar, weitgehend unabhängig von der Klassifikation. Pathologische EPs waren bei der Einteilung nach Mc Donald mit 63% deutlich weniger sensitiv als bei der Einteilung nach Mc Alpine (89%).

In der Kontrollgruppe wurden oligoklonale Banden in 4% der Fälle, ein erhöhter IgG Index in etwa 10% der Fälle nachgewiesen, in der Ver-

gleichsgruppe lagen diese Parameter bei 30 bzw. bei 40%. EPs waren in diesen beiden Gruppen nicht systematisch untersucht worden.
Während die Ergebnisse im Bezug auf den Nachweis oligoklonaler Banden durchaus mit den Werten in der Literatur vergleichbar sind, finden sich beim Vergleich mit bereits veröffentlichten Ergebnissen deutliche Unterschiede über die Sensitivität pathologischer EPs. Für die VEPs werden in der Literatur pathologische Befunde bei bis zu 96% der Patienten mit sicherer MS genannt (hier 64%). Allerdings ist zu beachten, daß die wenigsten Autoren dieselbe Klassifikationen bzw. vergleichbare Patientenkollektive untersuchten, so daß die Werte häufig nicht direkt miteinander verglichen werden können. Bei entsprechender Klassifikation berichten einige Autoren jedoch über durchaus vergleichbare Werte von pathologischen SEPs.
Übereinstimmend mit der Literatur fand sich in vorliegender Untersuchung weder ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und dem Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten IgG Indexes, noch konnte ein einheitliches Bandenmuster der MS Patienten bzw. ein Zusammenhang zwischen klinischen Daten und dem Muster oder Auftreten der Banden festgestellt werden.
Angesichts der guten Übereinstimmung des Nachweises oligoklonaler Banden und pathologischer EPs mit der Diagnose einer sicheren MS, halten wir eine Klassifikation für angebracht, die diese Parameter bei der Diagnosestellung berücksichtigt. Eine solche Klassifikation wird von Poser et al.(1983) beschrieben. Sie begrenzt durch genaue Definition wichtiger Begriffe die subjektiven Auslegungsmöglichkeiten bei der klinischen Einstufung und bringt die elektrophysiologischen Daten und die Liquoruntersuchung in die Diagnosestellung ein. Da einerseits der Nachweis oligoklonaler Banden in der Liquor IEF die mit Abstand sensitivste Einzeluntersuchung ist (sensitiver als alle EPs zusammengefasst), andererseits diese Untersuchung eine hohe statistische Spezifität hat, kann man davon ausgehen, daß besonders bei klinisch unsicherer Diagnose die Liquor IEF die aussagefähigste Zusatzuntersuchung darstellt. Dies wird besonders bei spinaler Verlaufsform deutlich, wo oligoklonale Banden in über 90% der Fälle, pathologische EPs jedoch nur bei 30% der Patienten festgestellt werden konnten.

8. Literaturverzeichnis

Adams C.W.M. (1983)
The general pathology of multiple sclerosis: Morphological and chemical aspects of the lesions, 203-240
in: Hallpike J.F., Adams C.W.M., Tourtellotte W.W.: Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and management
Chapman and Hall, London

Aminoff M.J., Ochs A.L. (1981)
Pattern-onset visual evoked potentials in suspected multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 44, 608-614

Bartel D.R., Markand O.N., Kolar O.J. (1983)
The diagnosis and classification of multiple sclerosis: evoked responses and spinal fluid elektrophoresis
Neurology 33, 611-617

Bostock H., Sears T.A. (1976)
Continous conduction in demyelinated mammalian nerve fibers
Nature 263, 786-787

Bostock H., Sears T.A. (1978)
The internodal axon membrane: electrical excitability and continous conduction in segmental demyelination
J. Physiol. 280, 273-301

Büttner U.W., Dichgans J. (1982)
Somatosensible Reizantworten von Rückenmark und Gehirn (SEP), 17-215
in: Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C., Büttner U.W.: Evozierte Potentiale SEP - VEP - AEP
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York

Büttner U.W. (1984)
Vergleichende Untersuchung des somatosensiblen Systems mit elektrophysiologischen und klinisch manuellen Techniken
Med.-Habilitation, Universität Tübingen

Bynke H., Olsson J.E., Rosen J. (1977)
Diagnostic value of visual evoked responses, clinical eye examination and CSF analysis in chronic myelopathy
Acta Neurol. Scand. 56, 55-69

Caroscio J.T., Kochwa S., Sacks H., Cohen J.A., Yahr M.D. (1983)
Quantitative CSF IgG measurements in multiple sclerosis and other neurological diseases - an update
Arch. Neurol. 40, 409-413

Christensen O., Clausen J., Fog T. (1978)
Relationship between abnormal IgG Index, oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in multiple sclerosis
J. Neurol. 218, 237-244

Delmotte P., Gonsette R. (1977)
Biochemical findings in multiple sclerosis - IV. Isoelectric focusing of the CSF Gamma globulins in multiple sclerosis (262 cases) and other neurological diseases (272 cases)
J. Neurol. 215, 27-37

Delpech B., Lichtblau E. (1972)
Etude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalo-rachidien
Clin. Chim. Acta 37, 15-23

Dichgans J. (1982)
Vorwort, V-VI
in: Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C., Büttner U.W.: Evozierte Potentiale SEP - VEP - AEP
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York

Diener H.C., Dichgans J. (1982)
Visuell evozierte kortikale Potentiale (VEP), 233-323
in: Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C., Büttner U.W.: Evozierte Potentiale SEP - VEP - AEP
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York

Eickhoff K., Kaschka W., Skvaril F., Theilkaes L., Heipertz R (1979)
Determination of IgG subgroups in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients and others
Acta Neurol. Scand. 60, 277-282

Frick E., Scheid-Seydel L. (1958)
Untersuchungen mit $J^{131}$ markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis
Klin. Wschr. 36, 66-69

Frick E., Scheid-Seydel L. (1958)
Untersuchungen mit $J^{131}$ markiertem Gammaglobulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper
Klin. Wschr. 36, 857-863

Ganes T., Brauthaset N.J., Nyberg-Hansen R. (1983)
Multimodal evoked responses compared to CSF occurence of oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 56, S 85

George P.M., Lorier M.A., Donaldson I.Mac G. (1983)
An evaluation of cerebrospinal fluid oligoclonal banding confirmed by immunofixation on agarose gel
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 46, 500-504

Hershey L.A., Trotter J.L., Banks G. (1979)
Isoelectric focusing (IF) in the evaluation of CSF IgG in multiple sclerosis (MS)
Neurology 29, 538

Hutchinson M., Martin E.A., Maguire P., Glynn D., Mansfield M., Feigherty C. (1983)
Visual evoked responses and immunoglobulin abnormalities in the diagnosis of multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 68, 90-95

Iivainen M.V., Wallen W., Leon M.E., Keski-Oja J., Calabrese V.P., krasny M.A., Waybright E.A., Selhorst J.B., Harbison J.W., Madden D.L., Sever J.L. (1981)
Micromethod for detection of oligoclonal IgG in unconcentrated CSF by Polyacrylamide Gel Electrophoresis
Arch. Neurol. 38, 427-430

Jörg J. (1982)
Die Bedeutung der somato-sensibel evozierten Potentiale (SEP), 152-154 in: Struppler A. (ed.): Elektrophysiologische Diagnostik in der Neurologie, Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, München 1981
Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

Johnson K.P., Arrigo S.C., Nelson B.J., Ginsberg A. (1977)
Agarose electrophoresis of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis
Neurology 27, 273-277

Johnson K.P. (1980)
Cerebrospinal fluid and blood assays of diagnostic usefulness in multiple sclerosis
Neurology 30, 106-109

Kabat E.A., Freeman D.A., Murray J.P., Goldstein N.P. (1950)
A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases
Amer. J. Med. Sci. 219, 55-64

Keir G., Walker R.W.H., Thompson E.J. (1982)
Oligoclonal immunoglobulin M in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients
J. Neurol. Sci. 57, 281-285

Kostulas V.K., Link H. (1982)
Agarose isoelectric focusing of unconcentrated CSF and radioimmunofixation for detection of oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis and other neurological diseases
J. Neurol. Sci. 54, 117-127

Laterre E.C., Callewaert A., Heremans J.F., Sfaello Z. (1970)
Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system
Neurology 20, 982-900

Laurenzi M.A., Link H. (1978)
Comparison between agarose gel electrophoresis and isoelectric focusing of CSF for demonstration of oligoclonal immunoglobulin bands in neurological diseases
Acta Neurol. Scand. 58, 148-156

Laurenzi M.A., Link H. (1979)
Characterisation of the mobility on isoelectric focusing of individual proteins in CSF and serum by immunofixation
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 42, 368-372

Link H. (1972)
Oligoclonal immunoglobulin G in multiple sclerosis brains
J. Neurol. Sci. 16, 103-114

Link H., Müller R. (1971)
Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system
Arch. Neurol. 25, 326-344

Link H., Tibbling G. (1979)
Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis
Scand. J. clin. Lab. Invest. 37, 397-401

Livrea P., Trojano M., Simone I.L., Zimatore G.B., Lamontanara G., Leante R. (1981)
Intrathecal synthesis in multiple sclerosis: Comparison between isoelectric focusing and quantitative estimation of cerebrospinal fluid IgG
J. Neurol. 244, 159-169

Mandler R., Goren H., Valenzuela R. (1982)
Value of central nervous system IgG daily synthesis determination in the diagnosis of multiple sclerosis
Neurology 32, 296-298

Mattews W.B., Wattam-Bell J.R.B., Pountney E. (1982)
Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 45, 303-307

Mattson D.H., Roos R.P., Arnason B.G.W. (1980)
Isoelectric focusing of IgG eluted from multiple sclerosis and subacute sclerosing panencephalitis brains
Nature 287, 335-337

Mauguiere F. (1983)
Critical evaluation of evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 56, S 24

Mc Alpine D. (1961)
The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease
Brain 84, 186-203

Mc Donald M.I., Halliday A.M. (1977)
Diagnosis and classification of multiple sclerosis
Br. Med. Bull. 33, 4-8

Mc Donald W.I. (1982)
Clinical problems of multiple sclerosis, 11-24
in: Sears T.A. (ed.): Neuronal-glial cell interrelationships
Dahlem Konferenzen 1982,
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York

Merril C.R., Goldman D., Sedman S.A., Ebert M.H. (1981)
Ultrasensitive stain for proteins in Polyacrylamide Gels shows regional variations in cerebrospinal fluid proteins
Science 211, 1437-1438

Olsson J.E., Link H. (1973)
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis - relation to clinical parameters: exacerbations and remissions
Arch. Neurol. 28, 392-399

Paty D.W., Blume W.T., Brown W.F., Jaatoul N., Kertesz A., Mc Innis W. (1979)
Chronic progressive myelopathy: Investigation with CSF electrophoresis, evoked potentials and CT scan
Ann. Neurol. 6, 419-424

Perkin G.D., Sethi K., Muller B.R. (1983)
IgG ratios and oligoclonal IgG in multiple sclerosis and other neurological disorders
J. Neurol. Sci. 60, 325-336

Phillips K.R., Potvin A.R., Syndulko K., Cohen S.N., Tourtellotte W.W., Potvin J.H. (1983)
Multimodality evoked potentials and neurophysiological tests in multiple sclerosis
Arch. Neurol. 40, 159-164

Poloni M., Rochelli B., Scelsi R., Pinelli P. (1979)
Intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis and other neurological diseases: A comparative evaluation by IgG Index and isoelectric focusing
J. Neurol. 221, 245-255

Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L., Mc Donald W.I., Davies F.A., Ebers G.C., Johnson K.P., Sibley W.A., Silberberg D.H., Tourtellotte W.W. (1983)
New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols
Ann. Neurol. 13, 227-231

Rasminski M. (1978)
Physiology of conduction in demyelinated axons, 361-376
in: Waxman S.G. (ed.): Physiology and pathology of axons
Raven, New York

Reunanen M., Ilonen J. (1982)
DNA synthesizing mononuclear cells in the CSF of multiple sclerosis patients
Acta Neurol. Scand. 65/Suppl.90, 262-263

Rochelli B., Poloni M., Mazzarello P., Delodovici M. (1983)
Clinical and CSF findings in multiple sclerosis patients with or without IgG oligoclonal bands at isoelectric focusing examination of CSF and Serum proteins
Eur. Neurol. 22, 35-42

Salier J.P., Goust J.M., Pandey J.P., Fudenberg H.H. (1981)
Preferential synthesis of the G1m(1) allotype of IgG1 in the central nervous system of multiple sclerosis patients
Science 213, 1400-1402

Scheid W., Gibbels E. (1980)
Hilfsmethoden der Neurologie - Liquordiagnostik, 48-60
in: Scheid W., Gibbels E.: Lehrbuch der Neurologie, 4. Auflage
Thieme Verlag Stuttgart - New York

Schuller E., Sagar H.J. (1983)
Central nervous system IgG synthesis in multiple sclerosis. Application of a new formula
Acta Neurol. Scand. 67, 365-371

Schumacher G.A., Beebe G., Kibler R.E., Kurland L.T., Kurtzke J.F., Mc Dowell F., Nagler B., Sibley W.A., Tourtellotte W.W., Willmon T.L. (1965)
Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis
Ann. N.Y. Acad. Sci. 122, 552-568

Sears T.A. (1979)
Nerve conduction in demyelination, amyelination and early regeneration, 181-188
in: Aguayo A.J., Karpati G. (eds.): Current topics in nerve and muscle research: selected papers of the Symposia held at the 4th. Intern. Congress on Neuromuscular Diseases, Montreal, Canada, Sept. 17-21. 1978
Excerpta medica, Amsterdam Oxford

Siden A. (1980)
Abnormal CSF immunoglobulin components detected by isoelectric focusing
J. Neurol. 224, 133-144

Siden A., Kjellin K.G. (1979)
Isoelectric focusing of CSF proteins in known or probable infectious neurological diseases and the Guillain-Barrê Syndrome
J. Neurol. Sci. 42, 139-153

Stendahl-Brodin L., Link H. (1980)
Relation between benign course of multiple sclerosis and low grade humoral immune response in cerebrospinal fluid
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 43, 102-105

Stöhr M. (1982)
Physiologie und Pathophysiologie der Impulsleitung, 1-13
in: Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C., Büttner U.W.: Evozierte Potentiale SEP - VEP - AEP
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York

Thompson E.J., Kaufmann P., Shortman R.C., Rudge P., Mc Donald W.I. (1979)
Oligoclonal immunoglobulins and plasma cells in spinal fluid of patients with multiple sclerosis
Br. Med. J. 1, 16-17

Thompson E.J., Kaufmann P., Rudge P. (1983)
Sequential changes in oligoclonal pattern during the course of multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 46, 547-550

Tourtellotte W.W. (1970)
On cerebrospinal fluid Immunoglobulin G (IgG) Quotients in multiple sclerosis and other diseases. A review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system
J. Neurol. Sci. 10, 279-304

Tourtellotte W.W., Ma B.I. (1978)
Multiple sclerosis: the blood-brain-barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis
Neurology 28, 76-83

Tourtellotte W.W., Baumhefner R.W., Potvin A.R., Ma B.I., Potvin J.H., Mendez M., Syndulko K. (1980)
Multiple sclerosis de novo CNS IgG synthesis: Effect of ACTH and corticosteroids
Neurology 30, 1155-1162

Träxler G. (1979)
Kinetische Nephelometrie
Medizintechnik 3, 79-84

Trojaborg W., Petersen E. (1979)
Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 42, 323-330

Trojaborg W., Böttcher J., Saxtrup O. (1981)
Evoked potentials and immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis
Neurology 31, 866-871

Verjans E., Theys P., Delmotte P., Carton H. (1983)
Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I.
J. Neurol. 229, 155-165

Walsh J.C., Garrick R., Cameron J., Mc Leod J.C. (1982)
Evoked potentials changes in clinically definite multiple sclerosis: a two year follow up study
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 45, 494-500

Walsh M.J., Tourtellotte W.W., Potvin A.R., Potvin J.H. (1983)
The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis, 275-358
in: Hallpike J.F., Adams C.W.M., Tourtellotte W.W.:
Multiple sclerosis - pathology, diagnosis and management
Chapman and Hall, London

Walter E. (1980)
Wahrscheinlichkeitsrechnung, 60-90
in: Walter E.: Biomathematik für Mediziner, 2. Auflage
B.G. Teubner, Stuttgart

Wolf G. (1983)
Ergebnisse immunnephelometrischer Proteinbestimmungen in Liquor und Serum bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern
Med.-Dissertation, Tübingen 1983

Yamada T., Shivapour E., Wilkinson J.T., Kimura J. (1982)
Short- and long-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis
Arch. Neurol. 39, 88-94

Lebenslauf

Ich, Annette Gohl, wurde am 14. Juli 1959 als erstes von 5 Kindern des Pfarrers Ulrich Gohl und seiner Frau Dorothee, geb. Schüle, in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.
Von 1966 bis 1969 besuchte ich die Grundschule, anfangs in Stuttgart, ab der 2. Klasse in Esslingen-Sulzgries. 1969 wechselte ich auf das humanistische Georgii-Gymnasium in Esslingen über, wo ich bis Herbst 1977 blieb. Aufgrund eines beruflichen Wechsels meines Vaters zogen wir um nach Mössingen, und ich ging die zweite Hälfte der 13. Klasse ins Uhland-Gymnasium Tübingen, wo ich im Mai 1978 mein Abitur machte.
Im April 1979 begann ich eine Ausbildung als Krankenschwester bei der Evang. Diakonieschwesternschaft Herrenberg am Robert-Bosch Krankenhaus in Stuttgart. Voraussetzung für diese Ausbildung war ein 6-monatiges Haushaltspraktikum, das ich in Schömberg b. Freudenstadt ableistete. Für das Wintersemester 1980/81 bekam ich einen Studienplatz in Medizin, weshalb ich die Krankenpflegeausbildung abbrach und in Tübingen mit dem Medizinstudium begann. Von Oktober 1985 bis Oktober 1986 machte ich am Krankenhaus Friedrichshafen mein Praktisches Jahr mit dem Wahlfach Pädiatrie und schloß am 5. November 1986 das Studium mit dem 3. Staatsexamen ab.